

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Enbrel se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Enbrel je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitism u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog

neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgена, u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim anhilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza djeće dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbrelom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, anhilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze djeće dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbrelom treba dati Karticu za bolesnika.

Enbrel je dostupan u jačinama od 10, 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primjenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg Enbrela primjenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, anhilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza

Preporučena doza je 25 mg Enbrela primjenjeno dva puta na tjedan, ili 50 mg Enbrela primjenjeno jednom tjedno.

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

Plak psorijaza

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primjenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primjenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primjeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primjenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje Enbrelom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najduže do 24 tjedna.

Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelom, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne skupine populacije

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enbrel u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije boćice Enbrela jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Enbrel se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije primjene Enbrel prašak za otopinu mora se rekonstituirati u 1 ml otapala (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljene boćice Enbrela dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za uporabu".

Detaljne upute vezano uz nenamjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbrelom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbrelom, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbrelom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbrelom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbrelom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa

B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitis B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnike treba testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitis B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antiviralne terapije i antagonistom TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antiviralanu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve TNF- antagoniste, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih Enbrelom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbrelom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoprolijerativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonist-a TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagonist-e TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja \leq 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbrelom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cjepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Enbrelom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbrelom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povиšena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbrelom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolesću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbrelom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbrelom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbrelom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbrelom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su

liječeni Enbrelom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbrelom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbrelom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbrelom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbrelom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenijsku bolest u odnosu na bolesnike liječene samo Enbrelom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbrelom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Enbreлом i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookeocene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbreлом tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živilih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotilijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepsa. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žljezda (limfomi).

Prijavljeni su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$), manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\,000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuzoza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikrobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitis B, listeria
Dobroćudne, zločudne i nespecificki rane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i			Trombocitopenija, anemija,	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
limfnog sustava			leukopenija, neutropenija			(sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijnska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lichenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Što dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 Enbrelom liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika

liječenih Enbrelo u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbrelo u dvostruko slijepom otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih Enbrelo u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih Enbrelo razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili intravensku primjenu antibiotika). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelo tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbrelo, samo metotreksatom ili Enbrelo u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbrelo i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbrelo pojatile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojatile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbrelo u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbrelo može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbrelo, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije

Listeria i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom pneumonijom*, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbrelom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukе uzvojnica DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbrelom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbrelom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru, opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbrelom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povиšenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povиšenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (također vidjeti dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijava nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najveća ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK
oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnjog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobo u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proujalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p<0,01$ Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

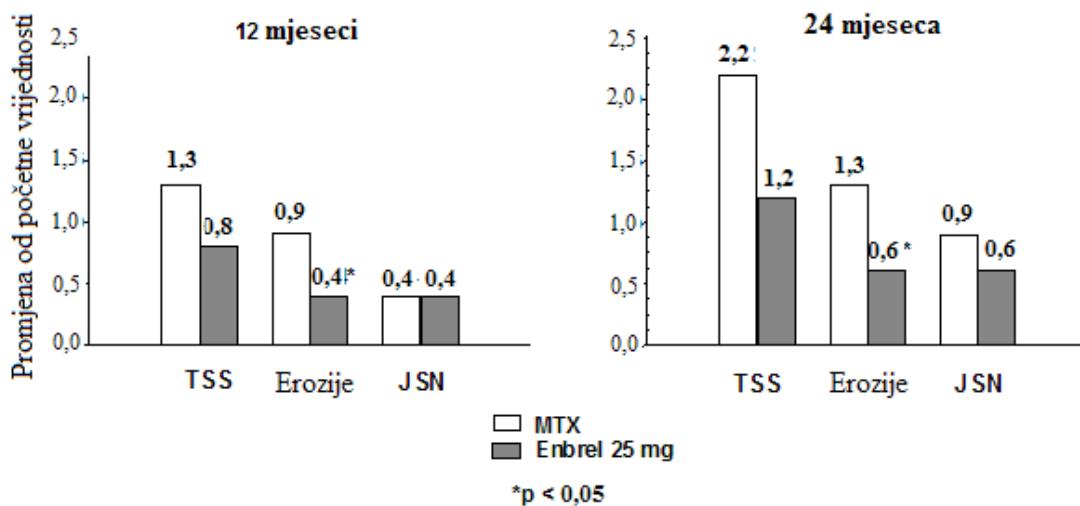
Oko 15% bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel, klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbrelem sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivane su doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne.

Radiološka progresija: usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbreloom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

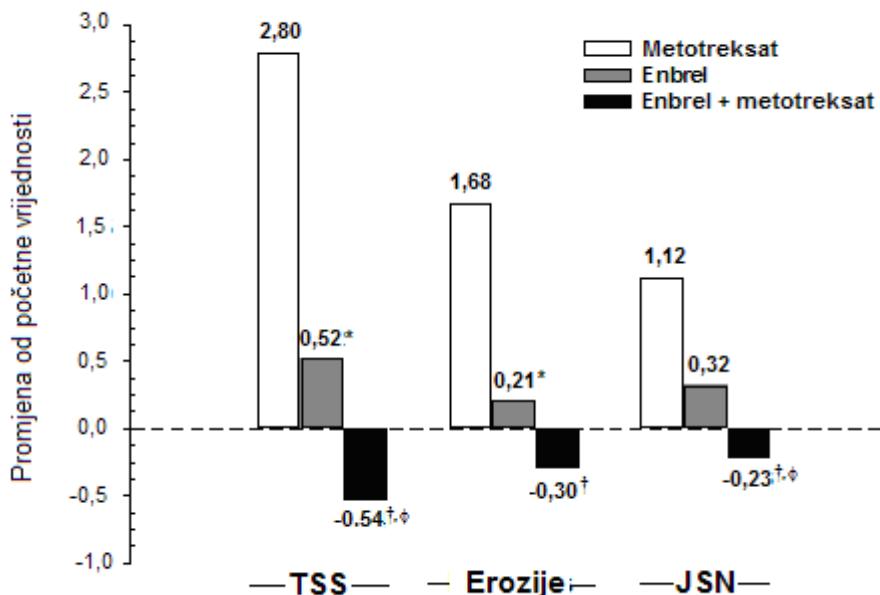
Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Na početku 52. tjedan	1,7 1,1	1,7 1,0	1,8 0,8 ^{†,ϕ}

- a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.
- b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.
- c: Remisija je definirana kao DAS <1,6
- p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu Enbrela s metotreksatom, $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Također je primjećena značajna prednost za Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s Enbrelom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primjećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrel dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbrelom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobovi i ≥ 3 bolna zglobovi) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorica te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza Enbrela od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno

b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Enbrel je bio značajno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U

bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih Enbrelom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p<0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na Enbrelu u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p\leq 0,001$). Učinak Enbrela na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjena ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

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

SE = standardna pogreška.

a. $p = 0,0001$.

Liječenje Enbrelom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostrukog slijepog razdoblja pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti Enbrela u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankirozantnom spondilitisu i artritis mutilansu zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankirozantnim spondilitisom

Djelotvornost Enbrela u ankirozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući Enbrel 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena Enbrelom. U najveće od navedenih ispitivanja (n= 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankirozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankirozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroid mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankirozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg Enbrela (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom), odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%-tno$ poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankirozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tima, odnosno 70%-tima poboljšanjem.

Liječenje s Enbrelom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
Postotak bolesnika		
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odgovor na ankilozantni spondilitis		
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

a: p<0,001, Enbrel u odnosu na placebo
b: p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali Enbrel, klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primjenjenog jednom tjedno naspram 25 mg Enbrela primjenjenog dva puta tjedno, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje I

Djelotvornost Enbrela u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali Enbrel 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali Enbrel 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku, u 12. i u 104. tjednu

U usporedbi s placebom, liječenje Enbrelom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

** ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

a: p<0,001, b:<0,01 odnosno c:<0,05 između Enbrela i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob mjereno putem MR-a u bolesnika koji primaju Enbrel. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih Enbreloem (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR-a za sve Enbreloem liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijalni zglob (n=153) i 1,40 za kralježnicu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali Enbrel bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom Enbrel u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS)(ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtjevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose.

U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u

roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom Enbrel.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom Enbrel (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI <50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemskog lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela (n=57) ili placebo (n=55) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbrelom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbrelom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p<0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj Enbrelom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovor bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12		-----Enbrel----- 25 mg 2xtj. n = 162 50 mg 2xtj. n = 162 164 164 tj. 12 12 tj. 24 ^a 24 ^a		Placebo n = 193 tj. 12		-----Enbrel----- 25 mg 2xtj. n = 196 50 mg 2xtj. n = 196 tj. 12 12 tj. 12 12		Placebo n = 46 tj. 12		-----Enbrel----- 50 mg 1xtj. n = 96 50 mg 1xtj. n = 90 tj. 12 12 tj. 24 ^a 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 , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p\leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. rebound) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i na vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tijednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tijednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom djeće dobi i 3% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se s vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja %.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliarthritis, pauciartritis, sistemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($< 0,2 \text{ mg/kg/na dan}$ ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela supukutano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana, randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zgloba.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana u bolesnika koji su primili Enbrel i 28 dana u bolesnika koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu,

nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženostu.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije (n=103), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom (n=294) ili metotreksata kao monoterapije (n=197) procijenjena je u trajanju do 3 godine u 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno Enbrelem u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) $s \geq 30\%$ -tним poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zglobova); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelem u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelem. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tijedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječe dobi nakon 12 tjedana

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tijedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbrelem. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojoj je sudjelovalo 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbrelem bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tijedno (n=21) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno (n=16) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tijedno (N= 154) i $474 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta-vrijeme nužna je eksponentijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitivan je u populacijskoj analizi farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10-17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su

slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbreлом zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E421)
saharoza
trometamol

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju 6 sati na temperaturi do 25°C nakon pripreme za primjenu. S mikrobiološkog stajališta, lijek pripremljen za primjenu bi trebalo odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na temperaturi do 25°C, osim ako je lijek pripremljen za primjenu u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (2 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom kapicom. Kutija sadrži 4 boćice Enbrela i 8 jastučića natopljenih alkoholom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije primjene Enbrel se priprema s 1 ml vode za injekcije i primjenjuje supkutanom injekcijom. Enbrel ne sadrži antibakterijski konzervans pa stoga otopinu pripravljenu s vodom za injekcije treba primijeniti što prije, u roku od 6 sati nakon priprave. Otopina bi trebala biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica. Moguće je da u bočici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. Enbrel se ne smije primijeniti ako se sav prašak u bočici ne otopi unutar 10 minuta. Ako se to dogodi, ponoviti postupak s novom bočicom.

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljenih bočica Enbrela nalaze se u uputi o lijeku, dijelu 7. "Upute za uporabu".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele boje. Otopina je bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Enbrel se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Enbrel je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitism u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog

neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgена u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidni protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza djeće dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbrelom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze djeće dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbrelom treba dati Karticu za bolesnika.

Enbrel je dostupan u jačinama od 10, 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primjenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg Enbrela primjenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg Enbrela primjenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg Enbrela primjenjeno jednom tjedno.

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

Plak psorijaza

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primjenjena dva puta tjedno ili 50 mg primjenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primjeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primjenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje Enbrelom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, naj dulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio

5.1). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelo, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enbrel u djece mlađe od 2 godine nisu ustavljene.

Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije boćice Enbrela jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelo, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Enbrel se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije primjene Enbrel prašak za otopinu mora se rekonstituirati u 1 ml otapala (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljene boćice Enbrela dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za uporabu".

Detaljne upute vezano uz nemjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbrelom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbrelom, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbrelom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbrelom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbrelom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa

B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Bolesnicima koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antiviralne terapije i antagonistom TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antiviralnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Gumeni čep vrha (zatvarač) štrcaljke s otapalom sadrži lateks (suha prirodna guma) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kada se dodiruje ili kada se Enbrel primjenjuje u osoba s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbrelom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet забиљежени су slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome дојке и плућа те limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonistu TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagonistu TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemia u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemia ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorova u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a u bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja u bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja \leq 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprikljike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbrelom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cijepiva ne smiju se davati istodobno s Enbrelom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cijepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cijepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cijepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom, prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba

savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbreloem bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbreloem bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljeli, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s reumatoидnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbrelom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbrelom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbrelom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbrelom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni Enbrelom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbrelom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbrelom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbrelom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbrelom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo Enbrelom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbrelom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprječile trudnoću tijekom liječenja Enbrelom i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookeocene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je usporedjivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je usporedjivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3\ 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbrelom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mlađunčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živilih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepsa. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zločudne i			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti		Karcinom Merkelovih stanica

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)				dio 4.4), limfom, leukemija		(vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropeniјa	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaj i kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotrutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijkska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 Enbrelom liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika s liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s

ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbrelom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoидnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankirozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih Enbrelom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili intravensku primjenu antibiotika). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih Enbrelom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemu, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbrelom, samo metotreksatom ili Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbrelom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbrelom pojatile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojatile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbrelom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoидni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbrelom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbrelom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz

kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15402 ispitanika koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbrelom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukе uvojnici DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimmunoesejem (15% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbrelom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbrelom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbrelom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropiju (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične i u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1 događaj po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijava nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najveća ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK
oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnjog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobo u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proujalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko-slijepom placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

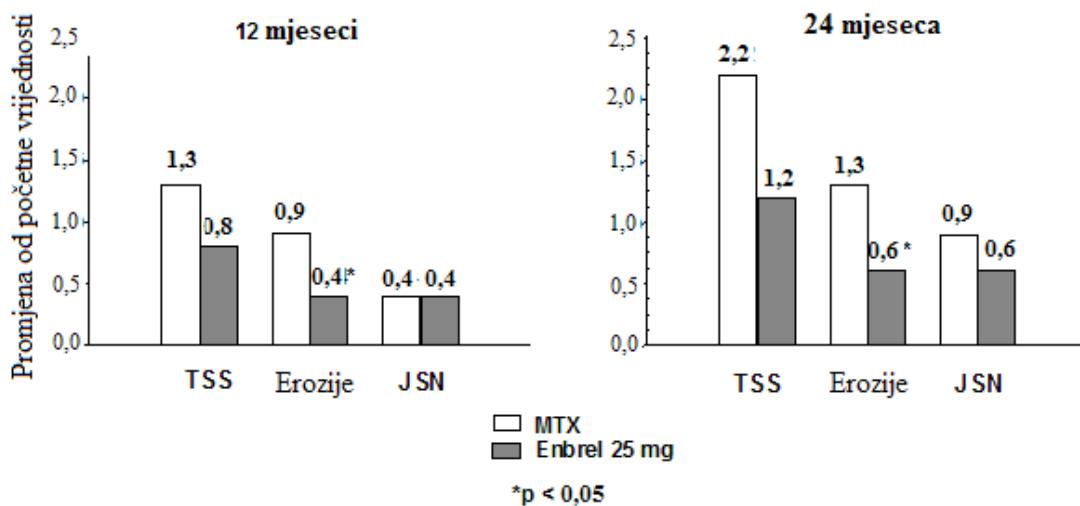
Oko 15% bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbreлом sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivane su doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbreloom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbreloom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

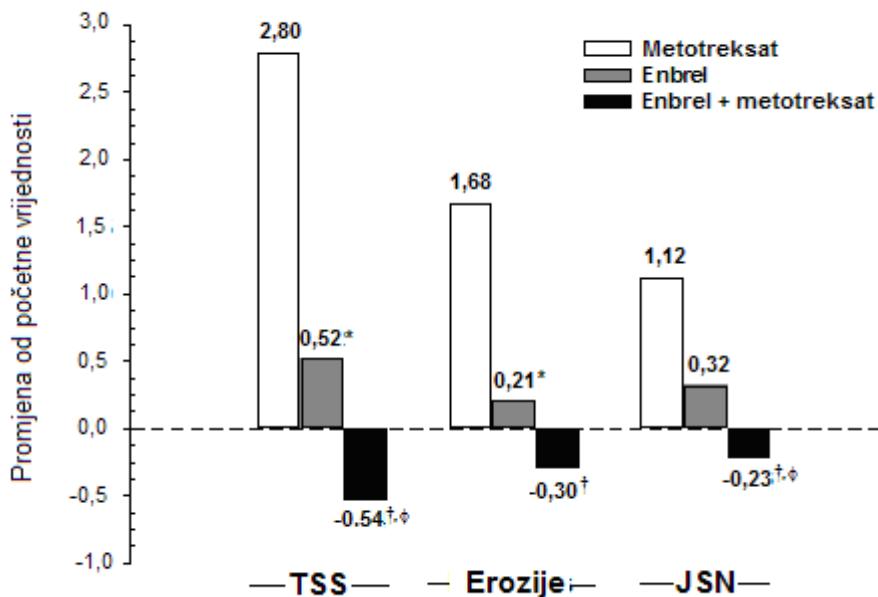
Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Na početku 52. tjedan	1,7 1,1	1,7 1,0	1,8 0,8 ^{†,ϕ}

- a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.
- b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.
- c: Remisija je definirana kao DAS <1,6
- p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu Enbrela s metotreksatom, $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Također je primjećena značajna prednost za Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s Enbrelom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primjećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrel dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbrelom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobovi i ≥ 3 bolna zglobovi) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorica te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza Enbrela od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placeba primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno

b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Enbrel je bio značajno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti (p < 0,001) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U

bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih Enbrelom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na Enbrelu u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak Enbrela na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Shrapovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

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

SE = standardna pogreška.

a. $p = 0,0001$.

Liječenje Enbrelom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti Enbrela u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankirozantnom spondilitisu i artritis mutilansu zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankirozantnim spondilitisom

Djelotvornost Enbrela u ankirozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući Enbrel 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placeboom. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena Enbrelom. U najveće od navedenih ispitivanja (n= 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankirozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankirozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroid mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankirozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje.

Suputano su davane doze od 25 mg Enbrela (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%-tno$ poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankirozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje s Enbrelom, u usporedbi s placeboom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odgovor ankilozantnog spondilitisa		
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel u odnosu na placebo		
b: p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali Enbrel klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primjenjenog jednom tjedno naspram 25 mg Enbrela primjenjenog dva puta tjedno, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje I

Djelotvornost Enbrela u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali Enbrel 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali Enbrel 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje Enbrelom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjeru ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

** ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

a: p<0,001, b:<0,01 odnosno c:<0,05 između Enbrela i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob mjereno putem MR-a za bolesnike koji primaju Enbrel. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih Enbrelom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR-a za sve Enbrelom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglob (n=153) i 1,40 za kralježnicu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezanih uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali Enbrel bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu, 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom Enbrel u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS)(ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtjevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka ili da ih ne podnose.

U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u razdoblje 2, fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u

roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom Enbrel.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom Enbrel (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI <50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemskog lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela ($n=57$) ili placebo ($n=55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbrelom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbrelom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p<0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj Enbrelom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovor bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo		Enbrel		Placebo		Enbrel		Placebo		Enbrel	
	25 mg 2xtj. n = 166 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 162 tj. 12	25 mg 2xtj. n = 164 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 164 tj. 24 ^a	Placebo n = 193 tj. 12	Enbrel n = 196 tj. 12	Placebo n = 196 tj. 12	Enbrel n = 196 tj. 12	Placebo n = 46 tj. 12	Enbrel n = 96 tj. 12	Placebo n = 90 tj. 24 ^a	Enbrel 50 mg 1xtj. n = 96 tj. 12
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 , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p\leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (eng. rebound) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i na vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placeboom (2%) ($p<0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom dječe dobi i 3% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnje oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i ili prednizona (<0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebot ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana u bolesnika koji su primili Enbrel i 28 dana u bolesnika koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije (n=103), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom (n=294) ili metotreksata kao monoterapije (n=197) procijenjena je u trajanju do 3 godine u 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je lijećeno Enbrelom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%$ -tним poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zglobova); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno lijećeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom randomiziranim ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su uđovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze djeće dobi nakon 12 tjedana

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbreлом. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primjenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbreлом bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$.

Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno (n=16) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pronašlo se da je etanercept primjenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primjenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i $474 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme etanercepta nužna je bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitivan je u populacijskoj analizi farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati značajno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbrelom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E142)
saharoza
trometamol

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju 6 sati na temperaturi do 25°C nakon pripreme za primjenu. S mikrobiološkog stajališta, lijek pripremljen za primjenu bi trebalo odmah primijeniti. Ako ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 6 sati na temperaturi do 25°C, osim ako je lijek pripremljen za primjenu u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primjeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (2 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom kapicom. Enbrel se pakira s napunjениm štrcaljkama koje sadrže vodu za injekcije. Štrcaljke su od stakla tipa I. Poklopac štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Kutija sadrži 4, 8 ili 24 boćice Enbrela s 4, 8 ili 24 štrcaljke napunjene otapalom, 4, 8 ili 24 igle, 4, 8 ili 24 nastavka za bočicu i 8, 16 ili 48 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije uporabe Enbrel se rekonstituira s 1 ml vode za injekcije i primjenjuje supkutanom injekcijom. Enbrel ne sadrži antibakterijski konzervans pa stoga otopinu pripravljenu s vodom za injekcije treba primijeniti što prije, u roku od 6 sati nakon priprave. Otopina bi trebala biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica. Moguće je da u boćici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. Nemojte primijeniti Enbrel ako se sav prašak u boćici nije otopio unutar 10 minuta. Ako se to dogodi, ponoviti postupak s novom boćicom.

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljenih boćica Enbrela nalaze se u uputi o lijeku, dio 7. "Upute za uporabu".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2000.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do bijedožuta ili bijedosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Enbrel se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Enbrel je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgена u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječe dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbrelom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječe dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbrelom treba dati Karticu za bolesnika.

Enbrel je dostupan u jačinama od 10, 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primjenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg Enbrela primjenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg Enbrela primjenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg Enbrela primjenjeno jednom tjedno.

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

Plak psorijaza

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje Enbreloom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najduže do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekim odraslim bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Enbreloom, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Doza Enbrela temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enbrel u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine do 25 kg bile bi prikladnije boćice Enbrela jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbreloom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Enbrel se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7., "Upute za uporabu".

Detaljne upute vezano uz nenamjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštenje doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbreloom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijekapotrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbreloom, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbreloom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbreloom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbreloom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnike treba testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitism C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Poklopac igle napunjene štrcaljke sadrži lateks (suha prirodna guma) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kada se dodiruje ili kada se Enbrel primjenjuje u osoba s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i

zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbreлом nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbreлом te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet забиљежени су slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagonist TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemia u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemia ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorova u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a u bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbreлом vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cijepiva ne smiju se davati istodobno s Enbreлом. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cijepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cijepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cijepivo, iako su vrijednosti

titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbrelom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povиšena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbrelom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoидnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku.

Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo,

podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbreloom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbreloom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbreloom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbreloom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni Enbreloom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbreloom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbreloom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbreloom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbreloom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo Enbreloom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre

povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbrelom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Enbrelom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookećene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbrelom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунчади. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjeđura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajevi fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žljezda (limfomi).

Prijavljeni su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotilijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lichenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem,	Pireksija				

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	svrbež, bol, oticanje)*					

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 Enbrelom liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbrelom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelansomskog raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankirozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom, otprilike 13,6% bolesnika liječenih Enbrelom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbrelom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemu, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbrelom, samo metotreksatom ili Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim,

ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbreloom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbreloom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbreloom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbreloom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbreloom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanih koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbreloom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukih uvojnica DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoosejem (15% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbreloom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbreloom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet

zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbreloom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovani streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 , primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobova u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju prouparne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel, klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbrelom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

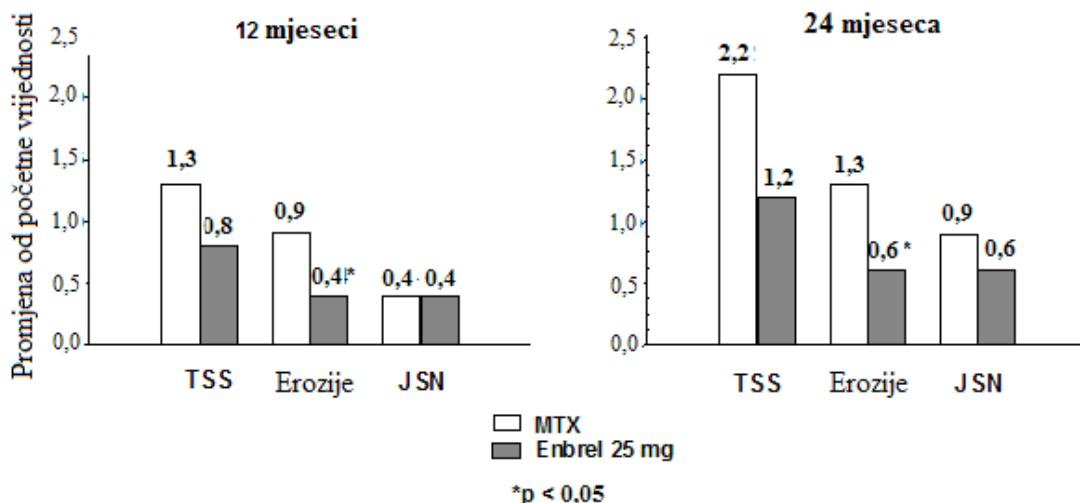
Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivalne su doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, suputano, dva puta tjedno tijekom naj dulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom naj dulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobovnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u

usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbrelom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

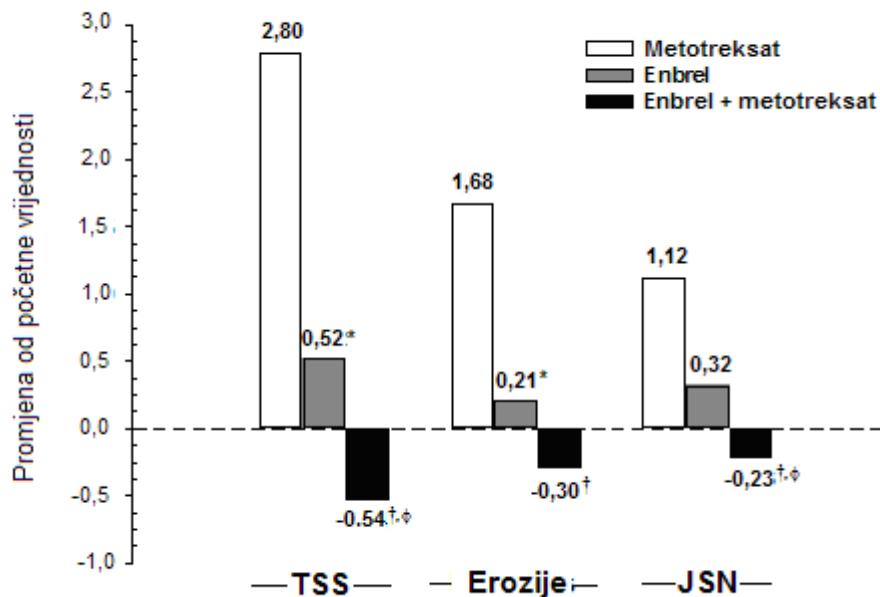
Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,‡
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,‡
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,‡
DAS			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3†,‡
Remisija ^c	14%	18%	37%†,‡
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8

52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}
a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.			
b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.			
c: Remisija je definirana kao DAS <1,6			
p-vrijednosti za usporedbu parova: [†] = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te ^φ = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel			

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = p< 0,05 za usporedbu Enbrela s metotreksatom, [†] = p< 0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i ^φ = p< 0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Također je primijećena značajna prednost za Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s Enbrelom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS ≤ 0,5) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, p< 0,05). Također je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji (p< 0,05). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrel dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbrelom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobovi i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza Enbrela od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno

b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Enbrel je bio značajno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U

bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih Enbrelom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p<0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na Enbrelu u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p\leq 0,001$). Učinak Enbrela na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

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

SE = standardna pogreška.

a. $p = 0,0001$.

Liječenje Enbrelom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti Enbrela u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritisu mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost Enbrela u ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući Enbrel 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena Enbrelom. U najveće od navedenih ispitivanja (n= 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Suputano su davane doze od 25 mg Enbrela (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%-tno$ poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tima, odnosno 70%-tima poboljšanjem.

Liječenje s Enbrelom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odgovor ankilozantnog spondilitisa		
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel u odnosu na placebo		
b: p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali Enbrel klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primjenjenog jednom tjedno naspram 25 mg Enbrela primjenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje I

Djelotvornost Enbrela u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali Enbrel 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali Enbrel 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje Enbrelom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjeru ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

** ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

a: p<0,001, b:<0,01 odnosno c:<0,05 između Enbrela i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob (SIZ) mjereno putem MR za bolesnike koji primaju Enbrel. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih Enbrelom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR za sve Enbrelom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglob (n=153) i 1.40 za kralježnicu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezanih uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali Enbrel bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu, 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom Enbrel u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS)(ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtjevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose.

U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u

roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom Enbrel.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom Enbrel (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI <50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemskog lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbi Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela (n=57) ili placebo (n=55) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbrelom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbrelom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj Enbrelom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 193 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 46 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 96 tj. 12	Enbrel	
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 , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placeboom (2%) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg

jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tijedu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankirozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom djeće dobi i 3% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana, randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebljom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zgloba.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primili Enbrel i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije (n=103), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom (n=294) ili metotreksata kao monoterapije (n=197) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno Enbrelem u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju.

Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjerne ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobaveznog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%$ -tним poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zgloba); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelem u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelem. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni

odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječe dobi nakon 12 tjdana

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjdana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjdna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbrelem. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjdana.

Nakon gore spomenutih 48 tjdana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbrelem bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjdana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzymskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%.

Prepostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno (n=16) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i $474 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Stariji

Utjecaj uznapredovale dobi ispitivan je u populacijskoj analizi farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbrelom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
L-argininklorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno u razdoblju do četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka od prozirnog stakla (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim poklopcem za iglu i plastičnim klipom. Kutije sadrže 4, 8, 12 ili 24 napunjene štrcaljke Enbrela i 4, 8, 12 ili 24 jastučića natopljenih alkoholom. Poklopac za iglu sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka od prozirnog stakla (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim poklopcom za iglu i plastičnim klipom. Kutije sadrže 2, 4 ili 12 napunjenih štrcaljki Enbrela i 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Poklopac za iglu sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije injekcije: Enbrel napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok napunjena štrcaljka ne dosegne sobnu temperaturu. Otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7. "Upute za uporabu".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Enbrel se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Enbrel je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgена, u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza djeće dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbrelom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze djeće dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbrelom treba dati Karticu za bolesnika.

Enbrel napunjena brizgalica dostupna je u jačinama od 25 mg i 50 mg. Drugi oblici pakiranja Enbrela dostupni su u jačinama od 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primijenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg Enbrela primjenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg Enbrela primijenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg Enbrela primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u

ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje Enbreloem se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Enbreloem, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primjenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Doza Enbrela temeljni se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću 25 mg/ml praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enbrel u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije boćice Enbrela jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih u djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbreloem, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Enbrel se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za uporabu“.

Detaljne upute vezano uz nenamjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštenje doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbreloom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbreloom, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbreloom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbreloom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbreloom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu (‘latentnu’) tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitism C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Poklopac za iglu na napunjenoj brizgalici sadrži lateks (suhu prirodnu gumu) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kad osoba s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks rukuje brizgalicom ili prima Enbrel.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom

liječenih Enbreлом nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbreлом te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet забиљежени су slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonistu TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagonist TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorova u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbrelom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cijepiva ne smiju se davati istodobno s Enbreлом. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cijepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cijepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cijepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbrelom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povisena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbrelom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoидnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku.

Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet забиљежена su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbrelom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbrelom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbrelom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbrelom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni Enbrelom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbrelom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbrelom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbrelom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbrelom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo Enbrelom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbreloom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprječile trudnoću tijekom liječenja Enbreloom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookeocene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3\ 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbrelom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepliva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунчади. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjeđura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajevi fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žljezda (limfomi).

Prijavljeni su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne i zloćudne i nespecifične rane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotiljela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijalska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lichenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih Enbreлом u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbreлом u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 Enbreлом liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih Enbreлом u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbreлом u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih Enbreлом u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoидnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankirozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih Enbreлом razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih

Enbreloem tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbreloem, samo metotreksatom ili Enbreloem u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbreloem i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbreloem pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbreloem u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbreloem može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbreloem, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanih koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasmu*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbreloem (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukih uzvojnica DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbreloem u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbreloem na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbreлом, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovani streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima na odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Prijavljanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljni receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobova u reumatoidnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupatne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankirozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel, klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitana za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbrelom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

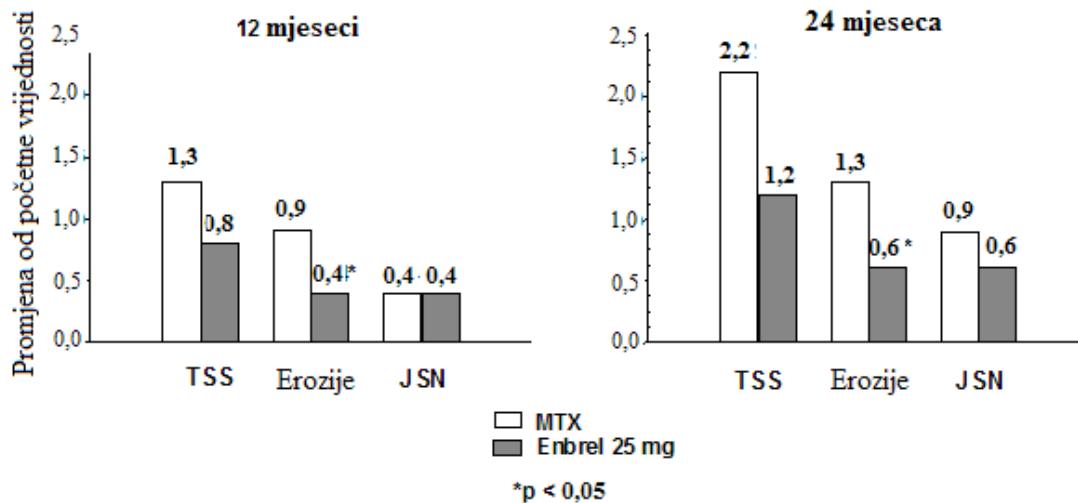
Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, suputano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i

ocjena suženja zglobovnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od <3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbrelom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg), te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tijednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

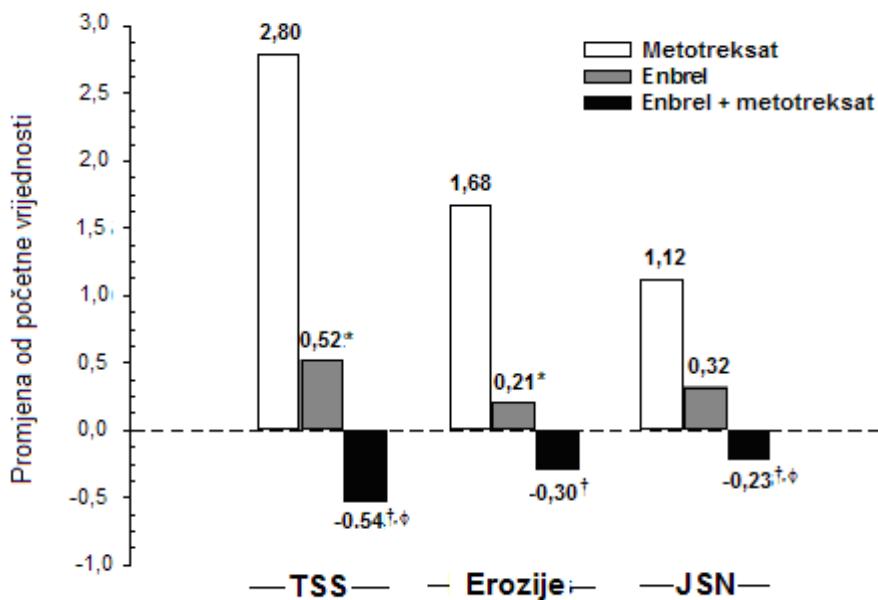
Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.
b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.
c: Remisija je definirana kao DAS <1,6
p-vrijednosti za usporedbu parova: † = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te φ = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom, nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = p<0,05 za usporedbu Enbrela s metotreksatom, † = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i ϕ = p<0,05 za usporedbu Enbrel + metotreksata u odnosu na Enbrel.

Također je primjećena značajna prednost za Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s Enbrelom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primjećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS ≤ 0,5) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, p< 0,05). Također je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji (p< 0,05). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrel dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbrelom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima. Pronašlo se da je jednokratna injekcija Enbrela od 50 mg/ml bioekivalentna dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis

(izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza Enbrela od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostrukog slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno

b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Enbrel je bio značajno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih Enbrelem rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na Enbrelu u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak Enbrela na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

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

SE = standardna pogreška.

a. p = 0,0001.

Liječenje Enbreloom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostrukog slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti Enbrela u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankirozantnom spondilitisu i artritisu mutilansu zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankirozantnim spondilitisom

Djelotvornost Enbrela pri ankirozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući Enbrel 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena Enbreloom. U najveće od navedenih ispitivanja (n= 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankirozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankirozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankirozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Suputano su davane doze od 25 mg Enbrela (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%-tno$ poboljšanje za najmanje 3 od 4 parametra procjene ankirozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje s Enbreloom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Odgovor ankilozantnog spondilitisa		
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel u odnosu na placebo		
b: p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo		

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali Enbrel klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primjenjenog jednom tjedno naspram 25 mg Enbrela primjenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno režima bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje I

Djelotvornost Enbrela u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali Enbrel 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali Enbrel 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku, u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje Enbrelom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjeru ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

** ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

a: p<0,001, b:<0,01 odnosno c:<0,05 između Enbrela i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob mjereno putem MR-a za bolesnike koji primaju Enbrel. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih Enbrelom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p <0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR-a za sve Enbrelom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroililijalni zglob (n=153) i 1.40 za kralježnicu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali Enbrel bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom Enbrel u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS)(ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtjevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose.

U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u

roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom Enbrel.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom Enbrel (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemskog lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela ($n=57$) ili placebo ($n=55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbrelom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbrelom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj Enbrelom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo		Enbrel		Placebo		Enbrel		Placebo		Enbrel	
	25 mg 2xtj. n = 166 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 162 tj. 12	25 mg 2xtj. n = 164 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 164 tj. 24 ^a	Placebo n = 193 tj. 12	Enbrel n = 196 tj. 12	Placebo n = 196 tj. 12	Enbrel n = 196 tj. 12	Placebo n = 46 tj. 12	Enbrel n = 96 tj. 12	Placebo n = 90 tj. 24 ^a	Enbrel 50 mg 1xtj. n = 96 tj. 12
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 , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placeboom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placeboom (2%) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida, klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom dječe dobi i 3% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnje oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao ≥ 30% poboljšanje u najmanje 3 od 6 i ≥ 30% pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao ≥ 30% pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i ≥ 30% poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana u bolesnika koji su primili Enbrel i 28 dana u bolesnika koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene, 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije (n=103), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom (n=294) ili metotreksata kao monoterapije (n=197) procijenjena je u trajanju do 3 godine u 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je lijećeno Enbrelom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tne pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%$ -tним poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zglobova); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno lijećeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil nuspojava bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su uđovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze djeće dobi nakon 12 tjedana

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbreлом. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primjenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbreлом bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno (n=16) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primjenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s anklizantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i $474 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitivan je u populacijskoj analizi farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i običajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbrelom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
L-argininklorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica koja sadrži napunjenu štrcaljku Enbrela od 25 mg. Štrcaljka u brizgalici napravljena je od prozirnog stakla tipa I s iglom od nehrđajućeg čelika od 27G, gumenim poklopcem za iglu i plastičnim klipom. Poklopac igle napunjene brizgalice sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti dio 4.4.

Kutije sadrže 4, 8, ili 24 napunjene brizgalice Enbrela s 4, 8 ili 24 jastučića natopljena alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica koja sadrži napunjenu štrcaljku Enbrela od 50 mg. Štrcaljka u brizgalici napravljena je od prozirnog stakla tipa I s iglom od nehrđajućeg čelika od 27G, gumenim poklopcom za iglu i plastičnim klipom. Poklopac igle napunjene brizgalice sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti dio 4.4.

Kutije sadrže 2, 4, ili 12 napunjenih brizgalica Enbrela s 2, 4 ili 12 jastučića natopljena alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije injekcije: Enbrel napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle se ne smije ukloniti prilikom čekanja da napunjena brizgalica dosegne sobnu temperaturu. Pogledom na prozorčić za provjeru izgleda otopine, otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male prozirne ili bijele dijelove proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku (dio 7, „Upute za uporabu“).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg etanercepta. Pripremljena otopina sadrži 10 mg/ml etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele boje. Otapalo je bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitism u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Plak psorijaza djeće dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbreloom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju juvenilnog idiopatskog artritia ili plak psorijaze djeće dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbreloom treba dati Karticu za bolesnika.

Doziranje

Posebne populacije

Oštećenje bubrega ili jetre
Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Ovaj oblik lijeka od 10 mg namijenjen je pedijatrijskim bolesnicima kojima je propisana doza od 10 mg ili manja. Svaku bočicu Enbrela od 10 mg treba uporabiti jednokratno u samo jednog bolesnika, a ostatak sadržaja boćice treba baciti.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbreloem, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Enbrel se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije primjene Enbrel prašak za otopinu mora se rekonstituirati u 1 ml otapala (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljene boćice Enbrela dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za uporabu".

Detaljne upute vezano uz nemjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbreloem se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbreloem, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon

od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbrelom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbrelom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbrelom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora

koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Gumeni čep vrha (zatvarač) štrcaljke s otapalom sadrži lateks (suha prirodna guma) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kada se dodiruje ili kada se Enbrel primjenjuje u osoba s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih Enbrelom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbrelom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonist TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagonist TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba

biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja \leq 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbrelom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Enbrelom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbrelom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbrelom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od

razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo s metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku.

Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (<0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbrelom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbrelom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbrelom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbrelom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni Enbrelom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Stariji

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primjećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbrelom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbrelom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbrelom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbrelom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo Enbrelom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbrelom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Enbreloom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookoćene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je usporedjivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je usporedjivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3\ 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbreloom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živilih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se ulomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovani streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i post – operativne infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima na odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Odrasla populacija

Nuspojave u odraslih bolesnika

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljeni su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje

demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$), manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\,000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenia	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)†
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaj i kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotutijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadajući		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $i < 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

† Vidjeti potpoglavlje gore „Nuspojave u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom“

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritism sličnim Enbrelo u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbrelo u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koje su uključivale 240 Enbrelo liječenih bolesnika s psorijatičkim artritism. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih Enbrelo u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbrelo u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih Enbrelo u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na

najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih Enbreлом razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih Enbreлом tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbreлом, samo metotreksatom ili Enbreлом u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbreлом i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbreлом pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbreлом u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbreлом može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbreлом, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanih koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbreлом (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukih uzvojnica DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbreлом u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u

bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbreloom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, u kojih su se razvila autoprotofijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru, opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbreloom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povisjenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povisjenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Vidjeti gore Sažetak sigurnosnog profila.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoидnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoидnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljni TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljni receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobo u reumatoидnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupatne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa, jednog ispitivanja u pedijatrijskim bolesnika s plak psorijazom, četiri ispitivanja u odraslih s reumatoидnim artritisom i četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemske nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na

metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeni pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zgloba.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana u bolesnika koji su primili Enbrel i 28 dana u bolesnika koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene, 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije ($n=103$), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom ($n=294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n=197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine u 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ($n = 127$) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je lijećeno Enbrelom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%-tno$ pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl.*American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%-tnim$ poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zgloba); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno lijećeno i medijan

vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječe dobi nakon 12 tjedana		
	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbrelom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbrelom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; p<0,01 Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

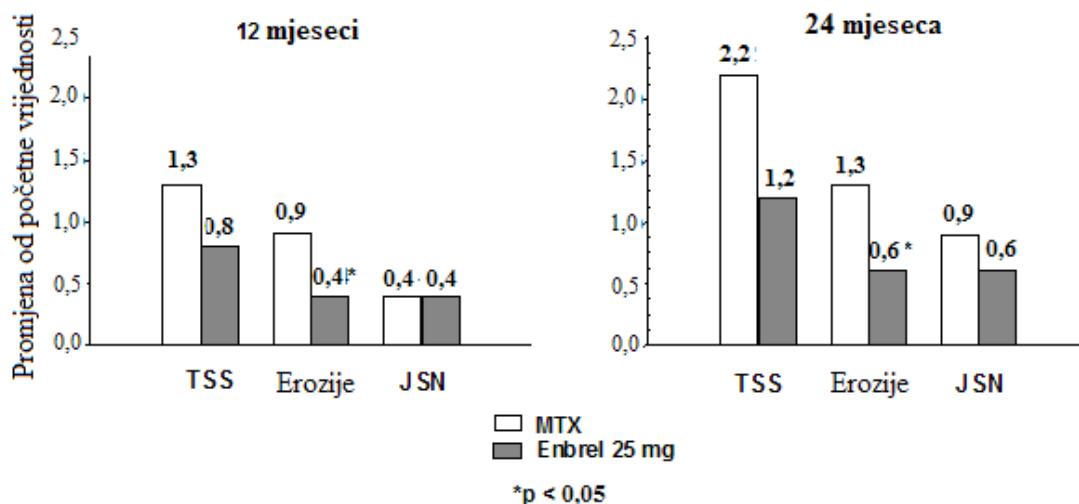
Oko 15% bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbrelom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na sljepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, supukljeno, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbreloom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

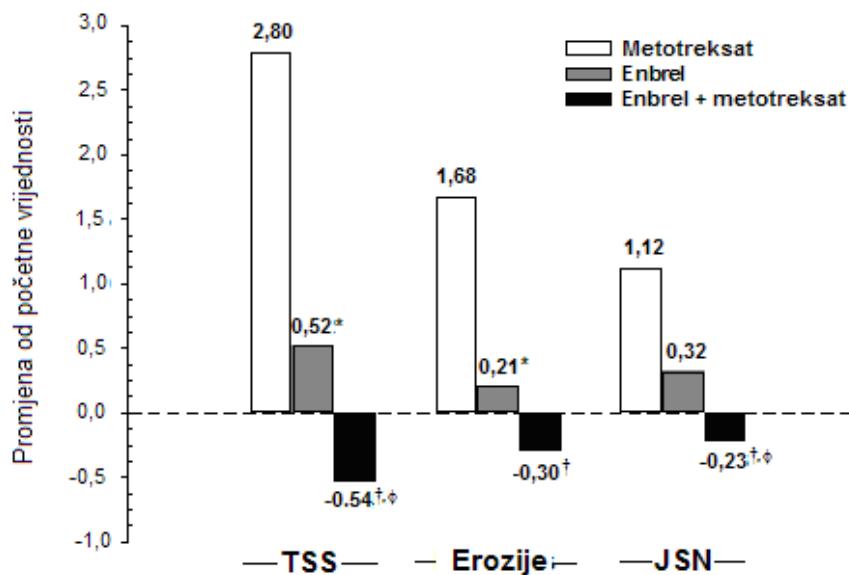
Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Na početku 52. tjedan	1,7 1,1	1,7 1,0	1,8 0,8 ^{†,ϕ}

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.			
b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.			
c: Remisija je definirana kao DAS <1,6			
p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel			

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom, nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba Enbrela prema metotreksatu i prema Enbrelu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu Enbrela s metotreksatom, $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Također je primjećena značajna prednost za Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s Enbrelom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primjećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također

je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p<0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrela dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbreloem bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom ($PASI<50$ ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistema lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila usporedjivana u ispitivanjima direktne usporedbe Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela ($n=57$) ili placebo ($n=55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbreloem (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbreloem imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p<0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj Enbreloem postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo n = 166 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 193 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 46 tj. 12	Enbrel		Placebo n = 96 tj. 12	Enbrel	
PASI 50	14	25 mg 2xtj. n = 162 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 162 tj. 12	25 mg 2xtj. n = 196 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 196 tj. 12	25 mg 1xtj. n = 46 tj. 12	50 mg 1xtj. n = 96 tj. 12	50 mg 1xtj. n = 90 tj. 24 ^a	50 mg 1xtj. n = 90 tj. 24 ^a	69*	83	
PASI 75	4	34* 34* 5	44 39 49* 55	49* 49* 59	59	34* 39* 4	49* 57* 4	38* 39* 64	38* 39* 71	38*	71	
DSGA ^b , bez promjena ili gotovo bez promjena												

*p≤0,0001 u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prve vizite (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI ≥150% u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) (p<0,0001). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6% u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5% u osoba s psorijatičnim artritisom, 2% u osoba s ankilozantnim spondilitisom, 7% u osoba s psorijazom, 9,7% u osoba s psorijazom djeće dobi i 3% u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7% u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične

koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

Odrasli

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tjedno (n=21) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno (n=16) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tjedno (N= 154) i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokineticici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbrelom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E421)

saharoza

trometamol

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek pripremljen za primjenu treba odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u trajanju od 6 sati na temperaturi do 25°C nakon pripreme za primjenu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla (2 ml, staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom kapicom. Enbrel se pakira s napunjениm štrcaljkama koje sadrže vodu za injekcije. Štrcaljke su napravljene od stakla tipa I. Poklopac štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (lateks) (vidjeti dio 4.4). Kutije sadrže 4 boćice Enbrela s 4 štrcaljke napunjene vodom za injekcije, 4 igle, 4 nastavka za boćice i 8 jastučića natopljena alkoholom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije uporabe Enbrel se rekonstituira s 1 ml vode za injekcije i primjenjuje supkutanom injekcijom. Otopina bi trebala biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica. Moguće je da u boćici ostane nešto bijele pjene – to je normalno. Nemojte primijeniti Enbrel ako se sav prašak u boćici nije otopio unutar 10 minuta. Ponoviti postupak s novom boćicom.

Iscrpne upute za pripremu i primjenu pripremljenih boćica Enbrela nalaze se u uputi o lijeku, dio 7. "Upute za uporabu".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Jedan uložak za dozator sadrži 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Jedan uložak za dozator sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Enbrel se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Enbrel je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgена u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim anhilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povisene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Enbrelom treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, anhilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe Enbrelom treba dati Karticu za bolesnika.

Enbrel u ulošku za dozator dostupan je u jačinama od 25 mg i 50 mg. Drugi farmaceutski oblici i spremnici dostupni su u jačinama od 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg Enbrela primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, anhilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg Enbrela primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg Enbrela primijenjeno jednom tjedno.

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

Plak psorijaza

Preporučena doza Enbrela je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje Enbrelom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najduže do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekim odraslim bolesnika (vidjeti dio 5.1). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelom, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Stariji

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Doza Enbrela temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke, napunjene brizgalice ili uloška za dozator.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enbrel u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.
Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritom tjelesne težine do 25 kg bile bi prikladnije boćice Enbrela jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Plak psorijaza dječje dobi (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Enbrelom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena Enbrela u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Supkutana primjena

Ukupan sadržaj (0,5 ml za jačinu doze od 25 mg ili 1 ml za jačinu doze od 50 mg) uloška za dozator treba primijeniti pomoću SMARTCLIC uređaja za injektiranje namijenjenog isključivo za supkutano ubrizgavanje. Prikladna mjesta za ubrizgavanje uključuju abdomen ili gornje dijelove bedara te vanjske dijelove nadlaktica, no u nadlaktice jedino njegovatelj smije ubrizgati lijek.

Enbrel otopina za injekciju u ulošku za dozator namijenjena je za jednokratnu uporabu u kombinaciji sa SMARTCLIC uređajem. Nakon odgovarajuće obuke o tehnići ubrizgavanja, bolesnici mogu samostalno ubrizgavati lijek pomoću SMARTCLIC uređaja s jednokratnim uloškom za dozator, ako njihov liječnik to smatra prikladnim, te će biti pod liječničkom kontrolom ukoliko je to potrebno. Liječnik treba razgovarati s bolesnikom o tome koji od postojećih oblika lijeka Enbrel bi za njega bio naprikladniji.

Prilikom primjene potrebno je slijediti upute za uporabu navedene na kraju upute o lijeku i u korisničkom priručniku priloženom uz SMARTCLIC uređaj (vidjeti dio 6.6).

Detaljne upute vezane uz nemamjerne promjene u doziranju ili rasporedu doziranja, uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Enbrelom se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti) u zdravstvenom kartonu bolesnika.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Enbrelom, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju Enbrela primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikrobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Enbrelom mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Enbrela mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Enbrelom bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Enbrelom svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu („latentnu“) tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju Enbrelom. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne („latentne“) tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Enbrela, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Enbrelom.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Enbrelom.

Reaktivacija hepatitisa B

Prijavljena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući Enbrel. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnike treba testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Enbrelom. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Enbrela bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Enbrelom treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Prijavljeni su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali Enbrel. Enbrel se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitism C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje Enbrela i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom Enbrelom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Enbrela i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom Enbrela. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti terapija Enbrelom i započeti odgovarajuća terapija.

Kapica igle uloška za dozator sadrži lateks (suga prirodna guma) koji može izazvati reakcije preosjetljivosti kada s njim rukuju osobe s poznatom ili mogućom osjetljivošću na lateks ili kada se Enbrel primjenjuje takvima osobama.

Poklopac igle napunjene štrcaljke u ulošku za dozator sadrži lateks (suga prirodna guma). Bolesnici ili njegovatelji moraju se obratiti svom liječniku ili zdravstvenom radniku prije primjene Enbrela ako će s poklopcom igle rukovati osoba s poznatom mogućom preosjetljivošću (alergijom) na lateks ili ako će se Enbrel primjenjivati takvoj osobi.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Enbrel, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritism sliječenih Enbrelom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Enbrelom te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti reumatoidnog artritisa, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorova u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a u bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel (početak liječenja \leq 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) prijavljeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući Enbrel. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih Enbrelom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja Enbrela primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali Enbrel u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cjepljenja

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Enbrelom. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju Enbrel. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Enbrelom može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih Enbrelom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Enbrelom potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/njegovatelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Enbrelom bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povиšena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Enbrela mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih Enbrelom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS-a (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja Enbrela u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Enbrela u osoba koje već neko vrijeme boljuju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoидnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije Enbrela i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil Enbrela davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s Enbrelom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene Enbrela u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena Enbrela u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega ili jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Enbrela bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali Enbrel nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko ($< 0,1\%$) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolesću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene Enbrela u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih Enbrelom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih Enbrelom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa Enbrel nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih Enbrelom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Enbrel se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Enbrel u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno Enbrelom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je Enbrel učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni Enbrelom u odnosu na kontrolnu skupinu. Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja Enbrela bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Stariji

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu nije primjećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali Enbrel, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenja

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje Enbreloom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni Enbreloom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo Enbreloom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni Enbreloom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7 %) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo Enbreloom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija Enbrela i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i Enbrela rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih dogadaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan Enbrel, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo Enbreloom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene Enbrela i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene Enbrela s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprječile trudnoću tijekom liječenja Enbreloom, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookeocene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je usporedjivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n=370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n=164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je usporedjivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n=425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n=3\ 497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95 % CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95 % CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene Enbrelom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Enbrela obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon suputane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živilih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enbrel ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotočijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene Enbrela također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Enbrel, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih Enbrelom. Prijave uključuju slučajevi fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene Enbrela također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljeni su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene Enbrela slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični sažetak nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000 \text{ i } < 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasa sustava organa	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$	Manje često $\geq 1/1\,000 \text{ i } < 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\,000 \text{ i } < 1/1\,000$	Vrlo rijetko $< 1/10\,000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zločudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotutjeljila*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa

Klasa sustava organa	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava						Glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući	Pireksija				

Klasa sustava organa	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*					

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4 114 bolesnika s reumatoидnim artritisom liječenih Enbrelom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog Enbrelom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 Enbrelom liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. U skupini od 2 711 bolesnika s plak psorijazom liječenih Enbrelom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je prijavljeno u 7 416 bolesnika liječenih Enbrelom u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoидног artritisa, psorijatičког artritisa, ankirozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja Enbrela u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali Enbrel uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36 % naspram 9 %). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali Enbrel i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekim bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom, otprilike 13,6 % bolesnika liječenih Enbrelom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4 % placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primjećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3 % bolesnika s reumatoидним artritisom liječenih Enbrelom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo Enbrelom, samo metotreksatom ili Enbrelom u

kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija Enbrela s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih Enbreloom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih Enbreloom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene Enbrela. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusе i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja Enbreloom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Enbreloom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s Enbreloom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09 % na 15 402 ispitanika koji su dobivali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasmu*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima Enbreloom (11 %) nego među onima koji su primali placebo (5 %). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukih uzvojnica DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoosejem (15 % bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 4 % bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3 % bolesnika koji su primali Enbrel u usporedbi s 0 % onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih Enbreloom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja Enbreloom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06 % (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47 % (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet

zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno Enbrel i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo Enbreloom, dok je 2 % bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila < 1 000/mm³). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54 % (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18 % (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02 % (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24 % (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovani streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62 %) djece imalo je infekciju tijekom primanja Enbrela u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima Enbrela u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji prijavljeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali Enbrel tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19 % bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9 % bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19 % bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13 %, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

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

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom prijavljeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslim

bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je $32 \text{ mg}/\text{m}^2$ primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od $16 \text{ mg}/\text{m}^2$, primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za Enbrel nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljni TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljni receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobo u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez

radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze Enbrela od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih Enbrelom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: Enbrel 62 % i 59 %, placebo 23 % i 11 % nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: Enbrel 41 % i 40 %, placebo 8 % i 5 % nakon 3, odnosno 6 mjeseci; p < 0,01 Enbrel u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

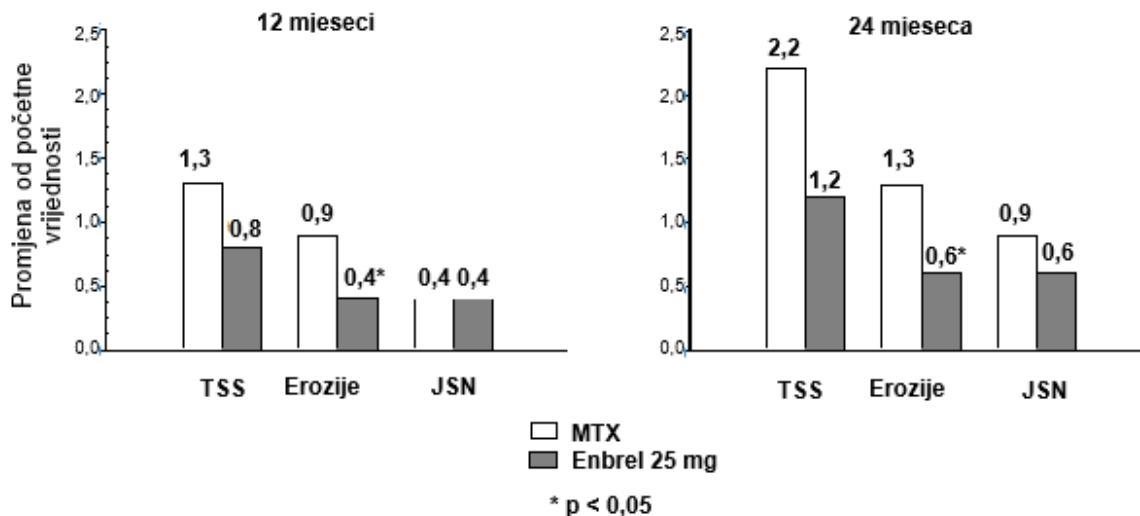
Oko 15 % bolesnika koji su primali Enbrel postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja, u usporedbi s manje od 5 % bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali Enbrel, klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Enbrel se pokazao značajno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih Enbrelom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja Enbrelom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja Enbrelom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali Enbrel bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali Enbrel bez prekida.

Djelotvornost Enbrela uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivalne su doze od 10 mg ili 25 mg Enbrela, suputano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja Enbrela u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom Enbrela od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44 % bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing score*, – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg Enbrela imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, Enbrel 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i Enbrela 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: Usporedba Enbrela s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo Enbrelom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom Enbrela i metotreksata primjenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom Enbrela i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

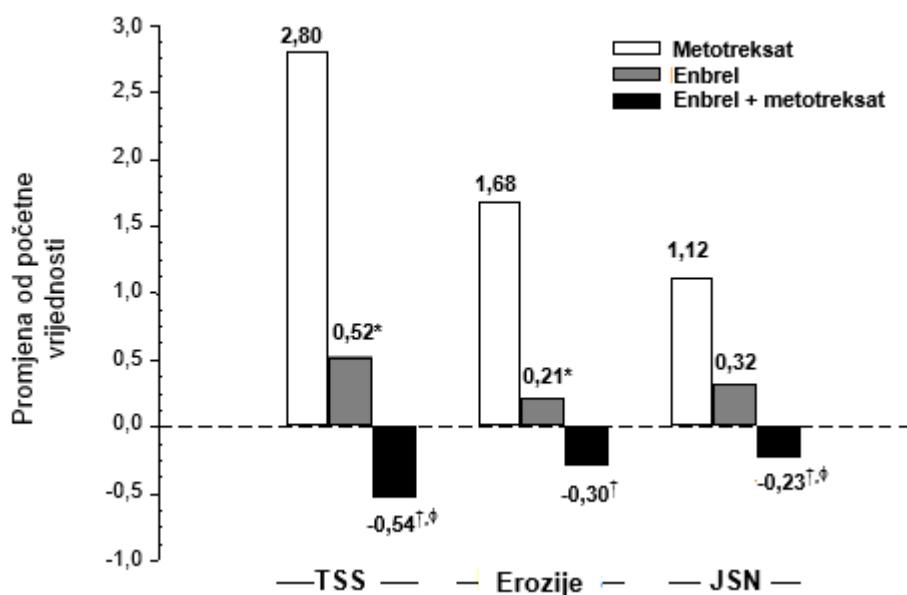
Rezultati kliničke djelotvornosti nakon 12 mjeseci Usporedba Enbrela u odnosu na metotreksat i u odnosu na Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^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			
Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
Bodovi nakon 52. tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Početna vrijednost	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

- a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.
 b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.
 c: Remisija je definirana kao DAS < 1,6
 p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s Enbrelom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: Usporedba Enbrela u odnosu na metotreksat i u odnosu na Enbrel u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu Enbrela s metotreksatom, $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i $\phi = p < 0,05$ za usporedbu Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Također je uočena značajna prednost Enbrela u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s Enbrelom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primjećena je značajna prednost za Enbrel kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije Enbrela s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo Enbrel i koja je uzimala samo metotreksat (62 %, 50 % odnosno 36 %, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između Enbrela u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa neprogresije je bila 78 %, 70 % odnosno 61 %.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg Enbrela (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg Enbrela jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg Enbrela dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja Enbrelom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima. Utvrđeno je da

je jednokratna injekcija Enbrela od 50 mg/ml bioekivalentna dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/m.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost Enbrela ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobo i ≥ 3 bolna zglobo) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86 %), DMARD (80 %) ili kortikosteroidima (24 %). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza Enbrela od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placeba primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostrukog slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. mjesec	15	59 ^b
6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mjesec	4	38 ^b
6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mjesec	0	11 ^b
6. mjesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mjesec	31	72 ^b
6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrela supkutano, dva puta tjedno

b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali Enbrel zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Enbrel je bio značajno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih Enbrelem rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na Enbrelu u usporedbi s placebo skupinom (73 % naspram 47 %, $p \leq 0,001$). Učinak Enbrela na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

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

SE = standardna pogreška.

a. $p = 0,0001$.

Liječenje Enbrelom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostrukog slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti Enbrela u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankirozantnom spondilitisu i arthritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankirozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankirozantnim spondilitisom

Djelotvornost Enbrela u ankirozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući Enbrel 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena Enbrelom. U najveće od navedenih ispitivanja ($n=277$) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankirozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankirozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankirozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Suputano su davane doze od 25 mg Enbrela (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%-tno$ poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankirozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje s Enbrelom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju		
	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

a: p<0,001, Enbrel u odnosu na placebo

b: p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali Enbrel klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg Enbrela primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje 1

Djelotvornost Enbrela u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali Enbrel 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali Enbrel 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje Enbrelom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tijednu	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

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

U 12. tijednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob (SIZ) mjereno putem MR za bolesnike koji primaju Enbrel. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih Enbrelom (n=95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n=105) (p < 0,001). U 104. tijednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR za sve Enbrelom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglob (n=153) i 1.40 za kralježnicu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tijedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezanih uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali Enbrel bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tijedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tijednu, 8 je ispitnika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom Enbrel u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tijedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) (ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protuupalna lijeka. U 24. tijednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tijedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (flare) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven

na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka Enbrel.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom Enbrel.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka Enbrel iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13–24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom Enbrel (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka Enbrel svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4–8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena Enbrela u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemska lijeka.

Djelotvornost Enbrela u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe Enbrela s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene Enbrela procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75 % poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća ≥ 10 % površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg Enbrela ($n=57$) ili placebo ($n=55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Enbrel je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze Enbrela. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje Enbrelom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali Enbrel u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg Enbrela dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su Enbrel u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali Enbrel u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena Enbrelom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30 %) u usporedbi sa skupinom na placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56 % bolesnika u grupi liječenoj Enbrelom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5 % u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

	Ispitivanje 2-----				Ispitivanje 3-----				Ispitivanje 4-----			
	Placebo n = 166 tj. 12	Enbrel-----		Placebo n = 193 tj. 12	Enbrel-----		Placebo n = 46 tj. 12	Enbrel-----				
Odgovor (%)		25 mg 2xtj. n = 16 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 16 tj. 12		25 mg 2xtj. n = 196 tj. 12	50 mg 2xtj. n = 196 tj. 12		50 mg 1xtj. n = 96 tj. 12	50 mg 1xtj. n = 90 tj. 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 , bez promjen a ili gotovo bez promjen a	5	34 * 39	49 * 55			4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati Enbrel 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali Enbrel zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placeboom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50 % u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena.

Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogorsanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene Enbrela u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77 %) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza Enbrela snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena Enbrelom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38 %) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71 % bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se Enbrel primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na Enbrel

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

U bolesnika liječenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim ispitivanjima do 12 mjeseci kumulativne stope protutijela na etanercept bile su otprilike 6 % u osoba s reumatoidnim artritisom, 7,5 % u osoba s psorijatičnim artritisom, 2 % u osoba s ankirozantnim spondilitisom, 7 % u osoba s psorijazom, 9,7 % u osoba s psorijazom dječje dobi i 4,8 % u osoba s juvenilnim idiopatskim artritisom.

Kao što je očekivano, udio bolesnika koji su razvili protutijela na etanercept u dugoročnim ispitivanjima (do 3,5 godine) povećava se vremenom. Međutim, zbog njihove prolazne prirode, incidencija pojave protutijela otkrivenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je u pravilu manja od 7 % u bolesnika s reumatoidnim artritisom i bolesnika s psorijazom.

U dugotrajnim ispitivanjima s psorijazom u kojima su bolesnici primali 50 mg dva puta tjedno tijekom 96 tjedana, incidencija protutijela uočenih u svakoj točki ocjenjivanja bila je do otprilike 9 %.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnje oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) Enbrela supukljano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana, randomizirani su da i dalje primaju Enbrel ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednog od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednog od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74 %) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24 %) bolesnika koji su ostali na Enbrelu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77 %) bolesnika koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primili Enbrel i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90.dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na Enbrelu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati Enbrel do 10 godina. Stope ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženostu.

Dugotrajna sigurnost primjene Enbrela kao monoterapije (n=103), Enbrela u kombinaciji s metotreksatom (n=294) ili metotreksata kao monoterapije (n=197) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8 % u odnosu na 2 %) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produženog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno Enbrelom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Sigurnosni profil bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali Enbrel, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati Enbrel nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati Enbrel (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Pobiljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali Enbrel mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao ≥ 30 %-tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s ≥ 30 %-tним poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zglobova); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene Enbrela iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije Enbrelom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije Enbrelom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Enbrela nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost Enbrela procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom

ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su uđovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala Enbrel imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječe dobi nakon 12 tjedana

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. $p < 0,0001$ u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placeboom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s Enbrelem. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost Enbrela u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s Enbrelem bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzymskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76 %. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze Enbrela od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$.

Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene Enbrela u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n=21$) naspram primjene Enbrela u dozi od 25 mg dvaput tjedno ($n=16$) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram

1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primjenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primjenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 50 mg jednom tjedno ($N= 154$) i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ za Enbrel od 25 mg dvaput tjedno ($N = 148$).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika Enbrela u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Stariji

Utjecaj uznapredovale dobi ispitana je u analizi populacijske farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju Enbrela u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg Enbrela/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskim bolesnicima s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s Enbrelom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Enbrel nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2 000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1 000 mg/kg. U Enbrela nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cynomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza

Natrijev klorid

L-argininklorid

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25 °C jednokratno u razdoblju do četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Enbrel treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

Uloške za dozator čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Uložak za dozator s integriranom Enbrel napunjeno štrcaljkom od 25 mg. Napunjena štrcaljka u ulošku za dozator napravljena je od prozirnog stakla tipa I s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika od 27 G, čvrstim poklopcom za iglu i gumenim čepom. Čvrsti poklopac za iglu napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti dio 4.4.

Kutije sadrže 4, 8 ili 24 Enbrel uloška za dozator s 8, 16 ili 48 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Uložak za dozator s integriranom Enbrel napunjeno štrcaljkom od 50 mg. Napunjena štrcaljka u ulošku za dozator napravljena je od prozirnog stakla tipa I s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika 27 G, čvrstim poklopcom za iglu i gumenim čepom. Čvrsti poklopac za iglu napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Vidjeti dio 4.4.

Kutije sadrže 2, 4 ili 12 Enbrel uloška za dozator s 4, 8 ili 24 jastučića natopljena alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Prije injekcije, Enbrel ulošci za dozator trebaju dosegnuti sobnu temperaturu (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti tijekom čekanja da uložak za dozator dosegne sobnu temperaturu. Kada se promatra kroz prozorčić za provjeru, otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijeđožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.

Opsežne upute za pripremu i primjenu Enbrel uloška za dozator mogu se naći u uputi o lijeku i korisničkom priručniku priloženom uz SMARTCLIC uređaj.

Ovaj lijek (uložak za dozator) namijenjen je za jednokratnu uporabu samo u kombinaciji sa SMARTCLIC uređajem.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

EU/1/99/126/027
EU/1/99/126/028
EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 3. veljače 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA
U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irска

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjena novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene etanercepta u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski materijal ima za cilj smanjiti rizik od ozbiljnih infekcija i kongestivnog zatajenja srca te osigurati sljedivost lijeka koji sadrži etanercept.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati etanercept i svi bolesnici za koje se očekuje da će primjenjivati etanercept u svim državama članicama u kojima je etanercept stavljen u promet imaju pristup ili dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Kartica za bolesnika
 - Kartice za bolesnika daju se liječnicima koji propisuju etanercept kako bi ih podijelili bolesnicima koji primaju etanercept. Ta kartica bolesnicima pruža sljedeće važne informacije o sigurnosti primjene lijeka:
 - da liječenje etanerceptom može povećati rizik od infekcije i kongestivnog zatajenja srca u odraslih osoba,
 - znakove ili simptome navedenih sigurnosnih pitanja i kada je potrebno zatražiti pomoć od zdravstvenog radnika,
 - upute za evidentiranje zaštićenog naziva i broja serije lijeka kako bi se osigurala sljedivost,
 - kontakt podatke propisivača etanercepta.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/002****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 25 mg prašak za otopinu za injekciju
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica Enbrela sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:
Prašak: manitol, saharoza i trometamol.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
4 boćice s praškom
8 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Nakon pripreme otopine Enbrela, preporučuje se odmah je primijeniti (u roku od najviše 6 sati).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Trebat će Vam i 1 ml vode za injekcije i štrcaljka za primjenu Enbrela.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Enbrel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - EU/1/99/126/002

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 25 mg prašak za injekciju
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA POLEĐINI POSUDE - EU/1/99/126/002

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg prašak za otopinu za injekciju
etanercept

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/003-005****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica Enbrela sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Prašak: manitol, saharozna i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

4 boćice s praškom

4 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala

4 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje

4 nastavka za bočicu

8 jastučića natopljenih alkoholom

8 boćica s praškom

8 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala

8 igala od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje

8 nastavaka za bočicu

16 jastučića natopljenih alkoholom

24 boćice s praškom

24 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala

24 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje

24 nastavaka za bočicu

48 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Nakon pripreme otopine Enbrela, preporučuje se odmah je primijeniti (u roku od najviše 6 sati).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/003	4 boćice
EU/1/99/126/004	8 boćica
EU/1/99/126/005	24 boćice

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - EU/1/99/126/003-005****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Enbrel 25 mg prašak za injekciju
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI ŠTRCALJKE - EU/199/126/003-005

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Enbrel
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA POLEĐINI POSUDE - EU/1/99/126/003-005

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
etanercept

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (napunjena štrcaljka od 25 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka Enbrela sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Sahroza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 napunjene štrcaljke

4 jastučića natopljena alkoholom

8 napunjenih štrcaljki

8 jastučića natopljenih alkoholom

12 napunjenih štrcaljki

12 jastučića natopljenih alkoholom

24 napunjene štrcaljke

24 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

Ubrizgavajte sporo, pod kutom od 45° do 90° u odnosu na kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/013 4 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/014 8 napunjenih štrcaljki
EU/1/99/126/015 24 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/026 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

**TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026
(napunjena štrcaljka od 25 mg)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 25 mg injekcija

etanercept

Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/016-018 (napunjena štrcaljka od 50 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka Enbrela sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Sahroza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfostat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2 napunjene štrcaljke

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke

4 jastučića natopljena alkoholom

12 napunjenih štrcaljki

12 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

Ubrizgavajte sporo, pod kutom od 45° do 90° u odnosu na kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/016 2 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/017 4 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/018 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE - EU/1/99/126/016-018 (napunjena štrcaljka od 50 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 50 mg injekcija

etanercept

Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/019-021 (napunjena brizgalica od 50 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica Enbrela sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Sahroza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC)

2 napunjene brizgalice MYCLIC
2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene brizgalice MYCLIC
4 jastučića natopljena alkoholom

12 napunjenih brizgalica MYCLIC
12 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:
Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/019 2 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/020 4 napunjene štrcaljke
EU/1/99/126/021 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI - EU/1/99/126/019-021 (napunjena brizgalica od 50 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

MYCLIC

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/022 (za pedijatrijsku primjenu)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica Enbrela sadrži 10 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Prašak: manitol, saharoza i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

4 boćice s praškom

4 napunjene štrcaljke s 1 ml otapala

4 igle od nehrđajućeg čelika za ubrizgavanje

4 nastavka za bočicu

8 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Bočica od 10 mg je za djecu kojoj je propisana doza od 10 mg ili niža. Slijedite upute koje je dao liječnik.

Jednu bočicu treba uporabiti samo za jednu dozu u jednog bolesnika, a preostalu otopinu treba baciti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o alternativnim uvjetima čuvanja, molimo pogledajte uputu o lijeku.

Nakon pripreme otopine Enbrela preporučuje se odmah je primijeniti (u roku od najviše 6 sati).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/022

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**TEKST NA NALJEPNICI BOČICE - EU/1/99/126/022 (za pedijatrijsku primjenu)****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Enbrel 10 mg prašak za injekciju
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI ŠTRCALJKE - EU/199/126/022 (za pedijatrijsku primjenu)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Enbrel
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml vode za injekcije

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA POLEĐINI POSUDE - EU/1/99/126/022 (za pedijatrijsku primjenu)

1. NAZIV LIJEKA

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST KUTIJE – EU/1/99/126/023-025 (napunjena brizgalica od 25 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica Enbrela sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:

Sahroza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC)

4 napunjene brizgalice MYCLIC

4 jastučića natopljena alkoholom

8 napunjenih brizgalica MYCLIC

8 jastučića natopljenih alkoholom

24 napunjene brizgalice MYCLIC

24 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/023 4 napunjene brizgalice
EU/1/99/126/024 8 napunjenih brizgalica
EU/1/99/126/025 24 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI - EU/1/99/126/023-025 (napunjena brizgalica od 25 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg/0,5 ml

6. DRUGO

MYCLIC

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA – EU/1/99/126/027-029 (uložak za dozator od 25 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan Enbrel uložak za dozator sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:
saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator

4 jednokratna uloška za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja
8 jastučića natopljenih alkoholom

8 jednokratnih uloška za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja
16 jastučića natopljenih alkoholom

24 jednokratna uloška za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja
48 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:
Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Uloške za dozator čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/027 4 uloška za dozator

EU/1/99/126/028 8 uloška za dozator

EU/1/99/126/029 24 uloška za dozator

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA – EU/1/99/126/030-032 (uložak za dozator od 50 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator
etanercept

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan Enbrel uložak za dozator sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari u Enbrelu su:
saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u ulošku za dozator

2 jednokratna uloška za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja

4 jastučića natopljena alkoholom

4 jednokratna uloška za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja

8 jastučića natopljenih alkoholom

12 jednokratnih uložaka za dozator isključivo za primjenu pomoću SMARTCLIC uređaja

24 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Savjet za ubrizgavanje:

Ubrizgajte otopinu nakon što je postigla sobnu temperaturu (15 do 30 minuta nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Uloške za dozator čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/126/030 2 uloška za dozator
EU/1/99/126/031 4 uloška za dozator
EU/1/99/126/032 12 uložaka za dozator

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Enbrel 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ULOŠKA ZA DOZATOR

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enbrel 25 mg injekcija

Enbrel 50 mg injekcija

etanercept

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

1 ml

6. DRUGO

Kraj s iglom

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 25 mg prašak za otopinu za injekciju etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina u tijelu koji uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno.

Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitismom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom prije uzimanja lijeka Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjерено za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici sa teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cjepliva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije

zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primjenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primjenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Prije primjene prašak se mora otopiti. **Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7 „Upute za uporabu“.** Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.

- Znakovi **zatajenja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez bola), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite svom liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjaka (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili ledne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lichenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznicama); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.

- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkeleovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Prije pripreme Enbrel otopine Enbrel se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najduže četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Nakon pripreme preporučuje se odmah primijeniti otopinu Enbrela. Međutim, otopina se može primijeniti i do 6 sati po pripremi, ako je čuvana na temperaturi do 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica.

Pažljivo zbrinite preostalu otopinu Enbrela koja nije bila ubrizgana u roku od 6 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna boćica Enbrela 25 mg sadrži 25 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel 25 mg dostupan je kao bijeli prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4 jednodozne boćice i 8 jastučića natopljenih alkoholom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Пфайзер Люксембург SARL,
Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Teléf: +34 91 490 99 00

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

- a. **Uvod**
 - b. **Priprema za injekciju**
 - c. **Priprema doze Enbrela za injekciju**
 - d. **Dodavanje vode za injekciju**
 - e. **Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice**
 - f. **Odabir mesta uboda**
 - g. **Priprema mesta uboda i ubrizgavanje otopine Enbrela**
 - h. **Odlaganje uporabljenog pribora**
-
- a. **Uvod**

Slijedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija Enbrela. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku samoubrizgavanja ili davanja injekcije djetetu. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

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

Ovu injekciju ne treba miješati niti s jednim drugim lijekom.

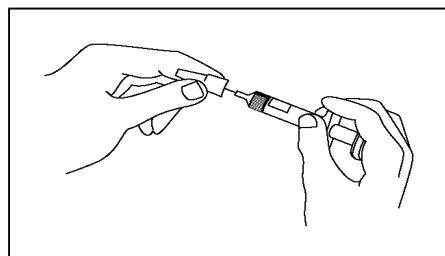
b. Priprema za injekciju

- Temeljito operite ruke.
- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
- Izvadite bočicu Enbrela iz hladnjaka i postavite je na ravnu površinu.
- Bit će Vam potreban i sljedeći pribor:
 - Sterilna štrcaljka i igla (igle) od 25G x16 mm ili slična
 - Jedna boćica ili ampula vode za injekcije
 - 2 jastučića natopljena alkoholom
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici boćice Enbrela i vode za injekciju. Ne smijete ih koristiti nakon isteka navedenog mjeseca i godine.

c. Priprema doze Enbrela za injekciju

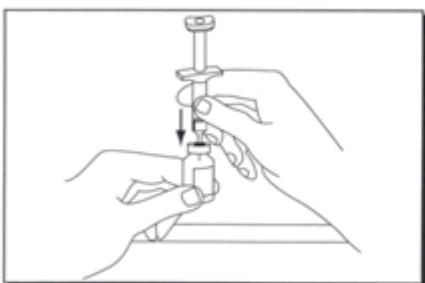
- Uklonite plastični poklopac s boćice Enbrela. **NE uklanjajte** sivi čep i aluminijski prsten oko vrha boćice.
- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom za brisanje sivog čepa na boćici Enbrela. Nakon čišćenja, čep ili druge površine više nemojte dirati rukama.
- Provjerite da je igla na štrcaljki. Ako niste sigurni kako spojiti iglu na štrcaljku, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Odstranite poklopac igle tako što ćete ga čvrstim pokretom povući ravno sa štrcaljke, pazеći da pritom ne dodirnete iglu i da igla ne dotakne nikakvu drugu površinu (vidjeti sliku 1). Pazite da ne savijate i ne zakrećete poklopac tijekom uklanjanja kako ne biste oštetili iglu.

Slika 1.

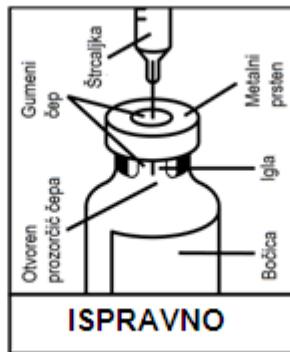


- Provjerite da štrcaljka sadrži 1 ml vode za injekcije.
- Ako niste sigurni kako napuniti štrcaljku, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Pazite da štrcaljka ne sadrži mjehuriće zraka.
- Dok se boćica Enbrela nalazi postavljena uspravno na ravnoj površini, kao što je stol, uvedite iglu štrcaljke ravno dolje kroz središte prstena sivog čepa na boćici (vidjeti sliku 2). Ako je igla ispravno postavljena, trebali biste osjetiti blagi otpor i zatim "pop" kad igla prođe kroz središte čepa. Provjerite vidi li se vršak igle u prozoriću čepa (vidjeti sliku 4). Ako igla nije ispravno postavljena, stalno će se osjećati otpor dok igla prolazi kroz čep i neće se čuti "pop". Nemojte uvoditi iglu pod kutom, jer to može prouzročiti savijanje igle i/ili onemogućiti ispravno dodavanje otapala u boćicu (vidjeti sliku 4).

Slika 2.



Slika 3.



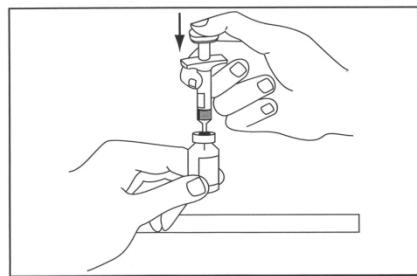
Slika 4.



d. Dodavanje vode za injekcije

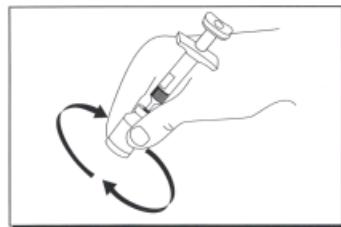
- **IZRAZITO POLAKO** potiskujte klip sve dok sva voda za injekciju ne bude u bočici. Tako će se smanjiti stvaranje pjene (puno mjeđurića) (vidjeti sliku 5).

Slika 5.



- Ostavite štrcaljku na mjestu. Nježno kružnim pokretima zavrtite bočicu nekoliko puta kako bi se prašak otopio (vidjeti sliku 6). **NEMOJTE** tresti vodilicu za pripremu doze. Pričekajte da se prašak otopi (obično manje od 10 minuta). Otopina treba biti bistra i bezbojna do blijedožute ili blijedosmeđe, bez nakupina, pahuljica i vidljivih čestica. U bočici može preostati nešto bijele pjene – to je normalno. **NEMOJTE** primijeniti Enbrel ako se sav prašak u bočici nije otopio u roku od 10 minuta. Počnite ponovno s novom bočicom Enbrela, vodom za injekcije, štrcaljkom, iglom i jastučićima natopljenima alkoholom.

Slika 6.

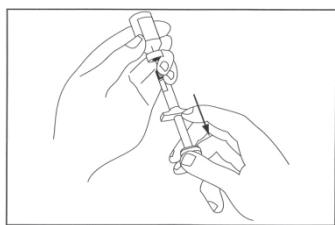


e. Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice

- Dok je igla još u bočici, držite bočicu u razini očiju tako da bude okrenuta naopako. Polako povlačite klip prema van tako da uvučete otopinu u štrcaljku (vidjeti sliku 7). Kako razina

otopine u boćici pada, možda ćete morati djelomično izvući iglu kako bi vrh igle ostao u otopini. Za odrasle bolesnike izvucite cijeli sadržaj boćice. Za djecu izvucite samo dio otopine prema uputi djetetovog liječnika.

Slika 7.



- Dok je igla još unutar boćice, provjerite da u štrcaljki nema mjehurića zraka. Nježno kucnite po štrcaljki kako bi se mjehurići zraka podigli prema vrhu, blizu igle (vidjeti sliku 8). Polako potisnite klip kako biste istisnuli mjehuriće iz štrcaljke natrag u boćicu. Kad to učinite, ako slučajno istisnete i dio otopine natrag u boćicu, polako povucite klip kako biste je uvukli natrag u štrcaljku.

Slika 8.



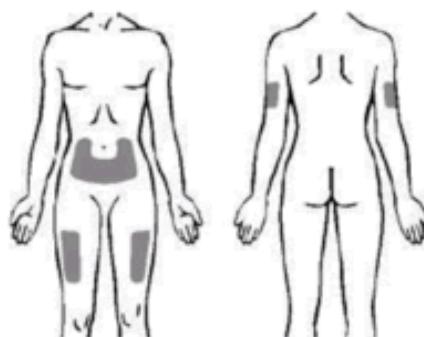
- Potpuno izvucite iglu iz boćice. Opet pazite da ne dodirnete iglu i da igla ne dodirne nijednu površinu.

(Napomena: Nakon što se završili s ovim koracima, u boćici može preostati mala količina otopine. To je normalno.)

f. Odabir mjesta za injekciju

- Tri preporučena mjesta za injekciju za Enbrel uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice; (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka; te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 9). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 9.

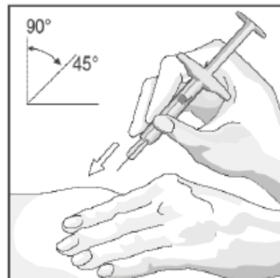


- Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju nemojte davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice ili je crvena ili otvrđnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilješki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
- Ako Vi ili dijete imate psorijazu, pokušajte izbjegći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože (“psorijatične kožne lezije”).

g. Priprema mjesta za injekciju i ubrizgavanje otopine Enbrela

- Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati Enbrel jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NE DIRAJTE** to područje ponovo prije davanja injekcije.
- Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.
- Brzim, kratkim pokretom ubodite iglu kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidi sliku 10). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vama ili djetetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 10.



- Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 11).

Slika 11.



- Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena.
- Na mjestu davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi pritisnite komadić vate. Može se pojaviti lagano krvarenje. **NE trljajte** mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti flaster.

h. Odlaganje uporabljenog pribora

- Štrcaljku i iglu ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. **Nikada** nemojte vraćati poklopac na iglu. Iglu i štrcaljku odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s Enbreлом.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina), Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno.

Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitismom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom prije uzimanja lijeka Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Lateks:** Gumeni vrh štrcaljke napravljen je od lateksa (suha prirodna guma). Obratite se svom liječniku prije primjene Enbrela ako će štrcaljku dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provodenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete svom liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi

- koji zahtijevaju prekid liječenja Enbreloom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbreloom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje Enbreloom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbreloom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbreloom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbreloom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbreloom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbreloom. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije

zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana, iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primjenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primjenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Prije primjene prašak se mora otopiti. **Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7., „Upute za uporabu“.** Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjaka (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.

- Znakovi **zatajenja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez bola), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjaka (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lichenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznicama); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.

- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ii EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Prije pripreme Enbrel otopine Enbrel se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najduže četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Nakon pripreme preporučuje se odmah primijeniti otopinu Enbrela. Međutim, otopina se može primijeniti i do 6 sati po pripremi, ako je čuvana na temperaturi do 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica.

Pažljivo zbrinite preostalu otopinu Enbrela, koja nije bila ubrizgana u roku od 6 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna boćica Enbrela 25 mg sadrži 25 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel 25 mg dostupan je kao bijeli prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4, 8 ili 24 jednodozne boćice, 4, 8 ili 24 štrcaljke napunjene vodom za injekcije, 4, 8 ili 24 igle, 4, 8 ili 24 nastavka za bočicu i 8, 16 ili 48 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Пфайзер Люксембург SARL,
Клон България
Tel: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za
lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

- a. **Uvod**
- b. **Priprema za injekciju**
- c. **Priprema doze Enbrela za injekciju**
- d. **Dodavanje otapala**
- e. **Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice**
- f. **Postavljanje igle na štrcaljku**
- g. **Odabir mjesta uboda**
- h. **Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine Enbrela**
- i. **Odlaganje uporabljenog pribora**

a. Uvod

Slijedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija Enbrela. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku samoubrizgavanja ili ubrizgavanja djetetu. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Ovu injekciju ne treba miješati niti s jednim drugim lijekom.

b. Priprema za injekciju

- Temeljito operite ruke.
- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
- Posuda s dozom trebala bi sadržavati niže nabrojane predmete (ako ne sadrži, posudu s dozom nemojte koristiti i obratite se ljekarniku). Upotrebljavajte samo one predmete koji su nabrojani. **NE** upotrebljavajte neku drugu štrcaljku.

1 Enbrel boćica

1 napunjena štrcaljka s prozirnim, bezbojnim otapalom (voda za injekcije)

1 igla

1 nastavak za boćicu

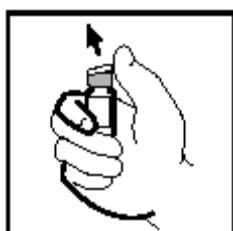
2 jastučića natopljena alkoholom

- Provjerite rok valjanosti na naljepnici boćice i štrcaljke. Ne smijete ih koristiti nakon isteka navedenog mjeseca i godine.

c. Priprema doze Enbrela za injekciju

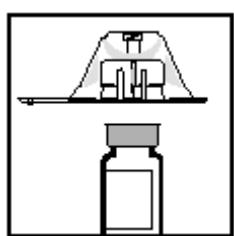
- Izvadite sadržaj posude.
- Uklonite plastični poklopac s boćice Enbrela (vidjeti sliku 1). **NE uklanjajte** sivi čep i aluminijski prsten oko vrha boćice.

Slika 1.

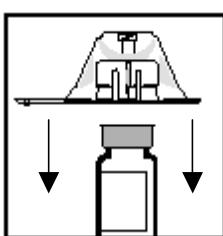


- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom za brisanje sivog čepa na bočici Enbrela. Nakon čišćenja, čep ili druge površine više nemojte dirati rukama.
- Postavite bočicu uspravno na čistu, ravnu površinu.
- Uklonite papirnu podlogu s pakiranja nastavka za bočicu.
- Dok je nastavak još u plastičnom pakiranju, postavite ga na vrh bočice Enbrela tako da šiljak nastavka za bočicu bude iznad središta odignutog kruga na gornjoj površini čepa bočice (vidjeti sliku 2).
- Jednom rukom čvrsto držite bočicu na ravnoj površini. Drugom rukom **ČVRSTO PRITISNITE PREMA DOLJE** nastavak za bočicu dok ne osjetite da je šiljak nastavka probio čep bočice i **OSJETITE I ČUJETE DA SE OBRUB NASTAVKA ČVRSTO SPOJIO S BOČICOM** (vidjeti sliku 3). **NEMOJTE** pritiskati nastavak pod kutom (vidjeti sliku 4). Važno je da šiljak nastavka za bočicu potpuno probije čep bočice.

Slika 2.

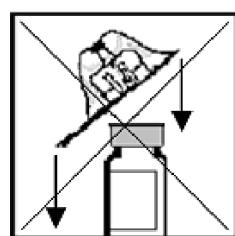


Slika 3.



ISPRAVNO

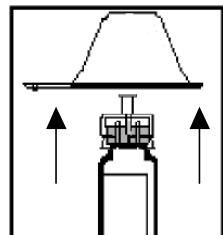
Slika 4.



NEISPRAVNO

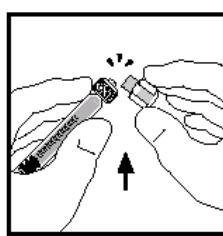
- Dok držite bočicu u jednoj ruci, uklonite plastično pakiranje s nastavka za bočicu (vidjeti sliku 5).

Slika 5.



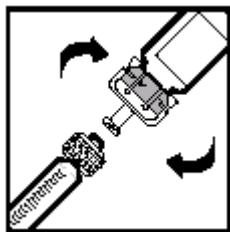
- Uklonite zaštitni poklopac s vrška štrcaljke tako što ćete slomiti bijeli poklopac duž perforacijske crte. To ćete učiniti tako što ćete, držeći vrat bijelog poklopca drugom rukom uhvatiti kraj bijelog poklopca i saviti ga prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 6). **NEMOJTE** ukloniti bijeli vrat koji ostaje na štrcaljki.

Slika 6.



- Nemojte uporabiti štrcaljku ako je već slomljena duž perforacijske crte. Počnite ponovno s drugom posudom za dozu.
- Držeći štrcaljku za stakleno tijelo (ne za bijeli vrat) jednom rukom, a nastavak za bočicu (ne bočicu) drugom, spojite štrcaljku s nastavkom za bočicu tako što ćete uvesti vršak u otvor i zakrenuti ga u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojen (vidjeti sliku 7).

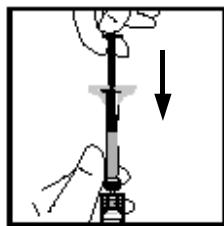
Slika 7.



d. Dodavanje otapala

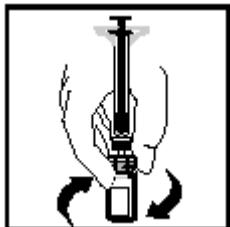
- Držeći bočicu uspravno na ravnoj površini, **IZRAZITO POLAKO** potiskujte klip sve dok sva količina otapala ne bude u bočici. Tako će se smanjiti stvaranje pjene (puno mjeđurića) (vidjeti sliku 8).

Slika 8.



- Dok je štrcaljka i dalje spojena, nježno kružnim pokretima zavrtite bočicu nekoliko puta kako bi se prašak otopio (vidjeti sliku 9). **NEMOJTE** tresti bočicu. Pričekajte da se prašak otopi (obično manje od 10 minuta). Otopina mora biti bistra i bezbojna, do blijedožuta ili blijedosmeđa bez nakupina, pahuljica i vidljivih čestica. U bočici može preostati nešto bijele pjene – to je normalno. Enbrel se **NE SMIJE** primijeniti ako se sav prašak u bočici nije otopio u roku od 10 minuta. Počnite ponovno s drugom posudom za dozu.

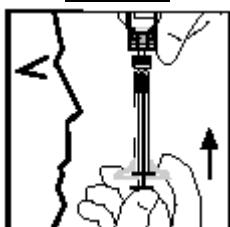
Slika 9.



e. Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice

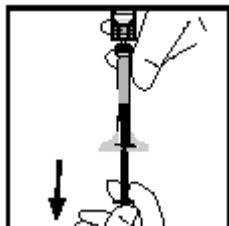
- Dok je štrcaljka još spojena s boćicom i nastavkom za bočicu, držite bočicu u razini očiju tako da bude okrenuta naopako. Potisnite klip do kraja u štrcaljku (vidjeti sliku 10).

Slika 10.



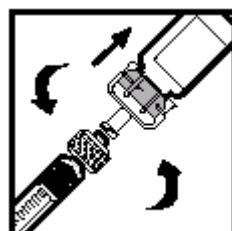
- Potom polako povlačite klip van kako biste uvukli otopinu u štrcaljku (vidjeti sliku 11). Za odrasle bolesnike izvucite cijeli sadržaj boćice. Za djecu izvucite samo dio otopine prema uputi djetetovog liječnika. Nakon što se izvukli Enbrel iz boćice, u štrcaljki može preostati nešto zraka. Ne brinite, jer ćete istisnuti taj zrak u sljedećem koraku.

Slika 11.



- Držeći boćicu naopako, odvijte štrcaljku s nastavka za boćicu tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (vidjeti sliku 12).

Slika 12.



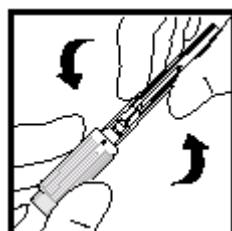
- Postavite napunjenu štrcaljku na čistu, ravnu površinu. Pazite da vršak ne dodirne nikakvu površinu. Pazite da ne potisnete klip u štrcaljku.

(Napomena: Nakon što se završili s ovim koracima, u boćici može preostati mala količina otopine. To je normalno.)

f. Postavljanje igle na štrcaljku

- Igra se nalazi u plastičnom spremniku kako bi bila sterilna.
- Da biste otvorili taj plastični spremnik, jednom rukom uhvatite kratki, široki kraj. Drugom rukom uhvatite dulji dio spremnika.
- Da biste slomili spoj, savijte veći kraj prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 13).

Slika 13.



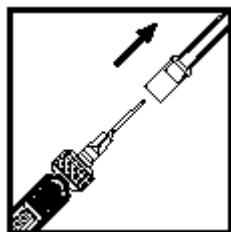
- Nakon što prelomite spoj, izvucite kratki široki kraj iz plastičnog spremnika.
- Igra će ostati u dugačkom dijelu pakiranja.
- Držeći iglu i spremnik u jednoj ruci, uzmete štrcaljku i uvedite vršak štrcaljke u otvor igle.
- Spojite štrcaljku s iglom tako što ćete je zakretati u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojena (vidjeti sliku 14).

Slika 14.



- Uklonite poklopac igle tako što ćete ga čvrstim potezom ravno povući sa štrcaljke, pazeci pritom da ne dodirnete iglu i da igla ne dodirne nikakvu dugu površinu (vidjeti sliku 15). Pazite da ne savijate poklopac dok ga uklanjate da se ne ošteti igla.

Slika 15.



- Držeći štrcaljku usmjerenu prema gore, uklonite mjehuriće zraka tako što ćete polako potisnuti klip sve dok ne istisnete zrak (vidjeti sliku 16).

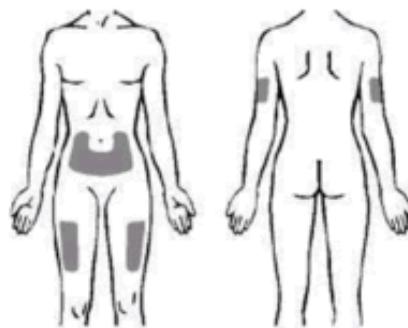
Slika 16.



g. Odabir mjesta za injekciju

- Tri preporučena mjesta za injekciju Enbrela uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice, (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 17). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 17.

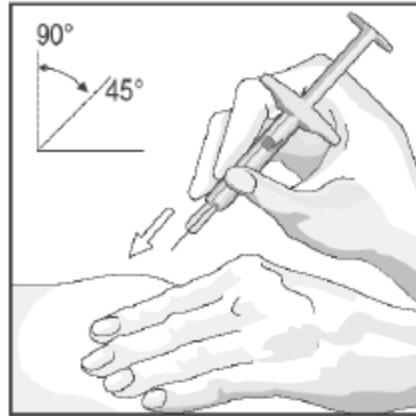


- Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta uboda. Injekciju **NEMOJTE** davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrđnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilješki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
- Ako Vi ili dijete imate psorijazu, pokušajte izbjegći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože (“psorijatične kožne lezije”).

h. Priprema mesta za injekciju i ubrizgavanje otopine Enbrela

- Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati Enbrel jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NE DIRAJTE** to područje ponovo prije davanja injekcije.
- Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.
- Brzim, kratkim pokretom ubodite iglu kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidi sliku 18). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vama ili djetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 18.



- Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 19).

Slika 19.



- Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena.
- Na mjestu davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi pritisnite komadić vate. Može se pojaviti lagano krvarenje. **NE trljajte** mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti flaster.

i. **Odlaganje uporabljenog pribora**

- Štrcaljku i igle ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. Igle i štrcaljku odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s Enbrelom.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrealjki Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrealjki etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezану s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevних aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak Enbrela (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjereno za Vas.

- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** poklopac igle napravljen je od lateksa (suhe prirodne gume). Obratite se liječniku prije primjene Enbrela ako će poklopac igle dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cjepliva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije

zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Enbrel sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primjenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Napunjena štrcaljka je dostupna u dozama od 25 mg i 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankirozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti sadržaj doze za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu Enbrela (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7., „Upute za pripremu i davanje injekcije Enbrela“. Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otiđite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krví**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi zatajivanja srca ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotofijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu

uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanimma gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina Ebrela u štrcaljki postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Enbrel.

Ovaj lijek se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled

je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine, koja osigurava 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1,0 ml otopine, koja osigurava 50 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, i natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Enbrel je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do bijledožuta ili bijedosmeđa u otopinu za injekciju (otopinu za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4, 8, 12 ili 24 napunjenih štrcaljki i 4, 8, 12 ili 24 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Enbrel je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do bijedožuta ili bijedosmeđa u otopinu za injekciju (otopinu za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 2, 4 ili 12 napunjenih štrcaljki i 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Tel: +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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

Uvod

Korak 1: Priprema za injekciju

Korak 2: Odabir mesta uboda

Korak 3: Ubrizgavanje otopine Enbrela

Korak 4: Odlaganje uporabljenog pribora

Uvod

Slijedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija Enbrela. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku samoubrizgavanja ili davanja injekcije djetetu. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Otopinu Enbrela ne treba miješati niti s jednim drugim lijekom prije primjene.

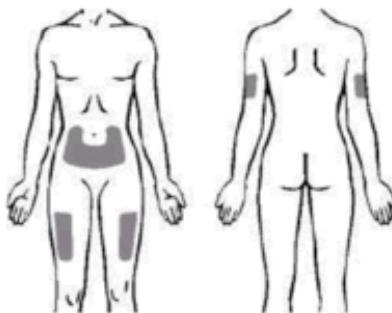
Korak 1: Priprema za injekciju

1. Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
2. Izvadite kutiju s napunjениm štrcaljkama Enbrela iz hladnjaka i postavite je na ravnu radnu površinu. Počevši od jednog od gornjih kuteva, povucite papirnat pokrov s vrha i sa strane posude. Izvadite jednu napunjenu štrcaljku i jedan jastučić natopljen alkoholom i postavite ih na radnu površinu. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku Enbrela. Papirnati pokrov vratite natrag preko posude i vratite kutiju s preostalom napunjenum štrcaljkama u hladnjak. Pročitajte dio 5 za upute o tome kako čuvati Enbrel. Ako imate dodatnih pitanja u vezi s čuvanjem, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.
3. **Pričekajte 15 do 30 minuta da otopina Enbrela u štrcaljki dosegne sobnu temperaturu.** **NEMOJTE** uklanjati poklopac igle dok čekate da dosegne sobnu temperaturu. Ako pričekate da otopina dosegne sobnu temperaturu, injekcija Vam može biti ugodnija. Nemojte zagrijavati Enbrel ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili toploj vodi).
4. Prikupite dodatni pribor koji će Vam biti potreban za injekciju. Pribor uključuje jastučić natopljen alkoholom i kutije Enbrela i komadić vate ili gaze.
5. Operite ruke sapunom i topлом vodom.
6. Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do bijledožutaili bijledosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti otopinu ako je promijenila boju, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Korak 2: Odabir mesta za injekciju

1. Tri preporučena mjesta za injekciju Enbrela pomoću napunjen štrcaljke uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice, (2) trbuh, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 1). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 1.



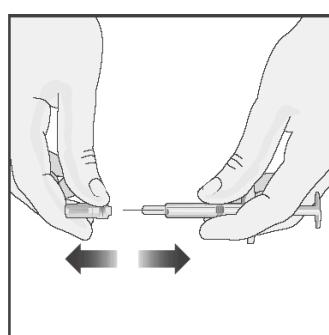
2. Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mesta uboda. Injekciju NEMOJTE davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilješki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
3. Ako Vi ili dijete imate psorijazu, pokušajte izbjegći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože ("psorijatične kožne lezije").

Korak 3: Ubrizgavanje otopine Enbrela

1. Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati Enbrel jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NE DIRAJTE** to područje ponovo prije davanja injekcije.
2. Uzmite u ruku napunjenu štrcaljku s ravne radne površine. Uklonite poklopac igle tako što ćete ga čvrsto povući ravno sa štrcaljke (vidjeti sliku 2). **Pazite da ne savijate pokopac tijekom uklanjanja kako biste izbjegli oštećenje igle.**

Kada uklonite poklopac igle, na vršku igle može se pojaviti kapljica tekućine; to je normalno. Nemojte dirati iglu i pazite da ne dodirne neku drugu površinu. Nemojte dirati niti slučajno potisnuti klip. To može dovesti do istiskivanja tekućine.

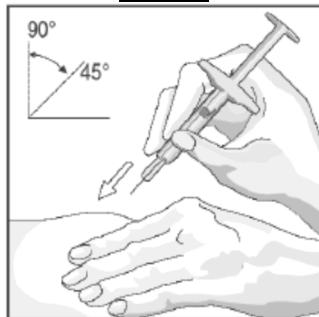
Slika 2



3. Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.

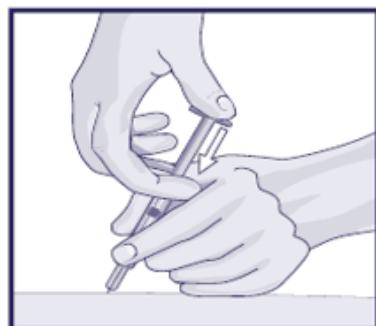
4. Brzim, kratkim pokretom ubodite iglu kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidjeti sliku 3). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vama ili djetetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 3.



5. Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 4).

Slika 4.



6. Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena. Na mjestu davanja injekcije može nastati lagano krvarenje. Možete pritisnuti komadić vate ili gazu na mjesto davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi. **NE trljajte** mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti zavoj.

Korak 4: Odlaganje uporabljenog pribora

- Napunjena štrcaljka je samo za jednokratnu primjenu. Ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti štrcaljku i iglu. **NIKAD** ne vraćajte poklopac na iglu. Igle i štrcaljku odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s Enbreлом.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantn spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno.

Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni

oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom prije uzimanja lijeka Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjerenog za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** poklopac igle napunjene brizgalice MYCLIC napravljen je od lateksa (suhe prirodne gume). Obratite se liječniku prije primjene Enbrela ako će poklopac igle dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidiabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidiabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cijepiva, kao oralno cijepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cijepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Enbrel sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Propisana Vam je jačina Enbrela od 25 mg. Za doze od 50 mg dostupna je jačina Enbrela od 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilogantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primjenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primjenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje, liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti sadržaj doze za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu Enbrela (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primjenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primjenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7, „Upute za uporabu“. Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijedje kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebatи hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi zatajivanja srca ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica;

poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (ležija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanim gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj brizgalici MYCLIC iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina Ebrela u brizgalici postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Enbrel.

Enbrel se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u brizgalici tako što ćete je pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do bijedobijela ili bijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna napunjena brizgalica MYCLIC sadrži 25 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC) (otopina za injekciju). Napunjena brizgalica MYCLIC sadrži bistru, bezbojnu do bijedobijelu ili bijedosmeđu otopinu za injekciju. Jedno pakiranje sadrži 4, 8 ili 24 brizgalice i 4, 8 ili 24 jastučića natopljena alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgia

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

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

7. Upute za uporabu

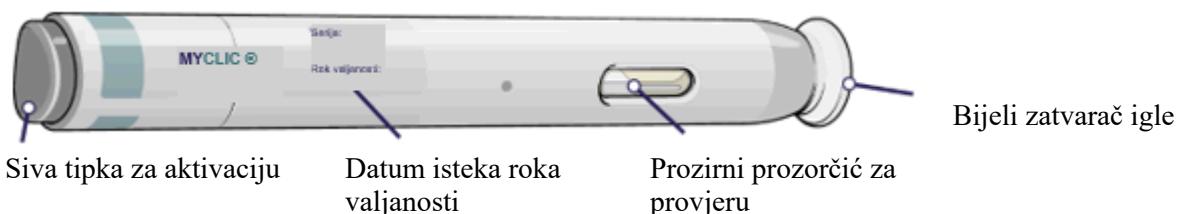
Enbrel 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (etanercept) Samo za supkutranu injekciju

Uvod

- Sljedeće upute objašnjavaju način primjene MYCLIC brizgalice za ubrizgavanje Enbrela.
- Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak.
- Vaš liječnik pokazat će Vam pravilnu tehniku ubrizgavanja Enbrela. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako se ispravno upotrebljava MYCLIC brizgalica.
- Ako imate pitanja vezana uz način ubrizgavanja, molimo Vas da se obratite liječniku.

Napunjena brizgalica MYCLIC

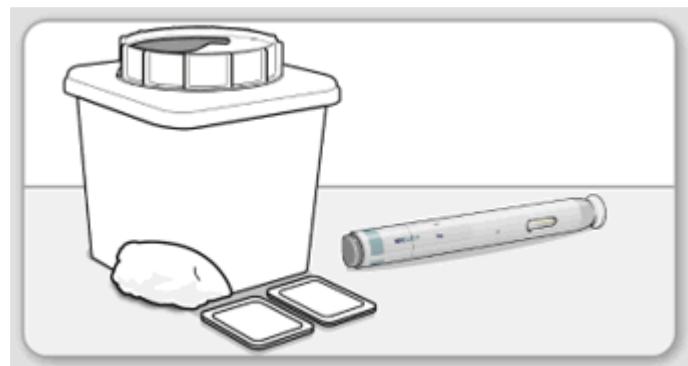
Prije injekcije



Nakon injekcije



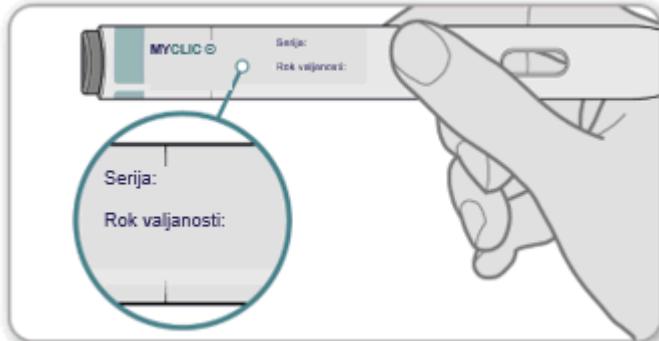
1. korak: Priprema za ubrizgavanje Enbrela



- **Posložite** sljedeće predmete potrebne za svako ubrizgavanje na čistu, dobro osvijetljenu, ravnu površinu:
 - jednu napunjenu brizgalicu MYCLIC,
 - jedan jastući natopljen alkoholom,
 - prikladan spremnik za oštре predmete (nije uključen),
 - čiste komadiće vate ili komprese od gaze (nisu uključene).
- **Ne tresite** brizgalicu.
- **Ne uklanjajte** bijeli zatvarač dok niste dobili takvu uputu.

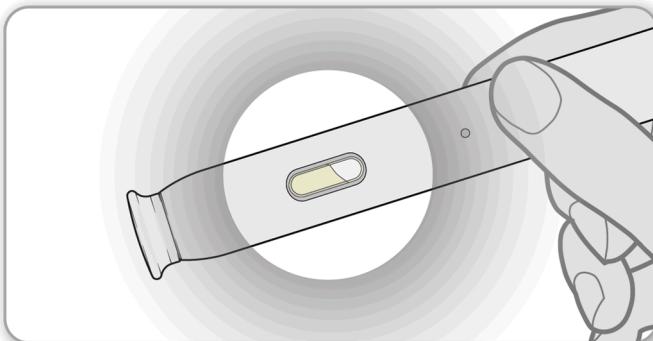
- Za ugodnije ubrizgavanje, ostavite brizgalicu na sobnoj temperaturi 15 do 30 minuta s bijelim zatvaračem na svom mjestu.
- Ne zagrijavajte brizgalicu ni na koji drugi način.

2. korak: Provjerite datum isteka roka valjanosti i dozu na naljepnici



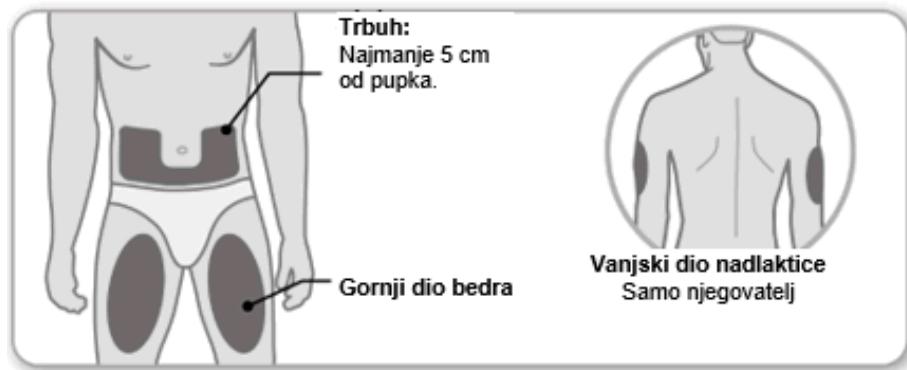
- **Provjerite** datum isteka roka valjanosti (mjesec/godinu) na naljepnici brizgalice.
- **Pazite** da je na naljepnici brizgalice prikazana točna jačina doze.
- Ako je datum isteka roka valjanosti prošao ili to nije Vaša propisana doza, **nemojte** koristiti brizgalicu i obratite se liječniku za pomoć.

3. korak: Pregledajte lijek



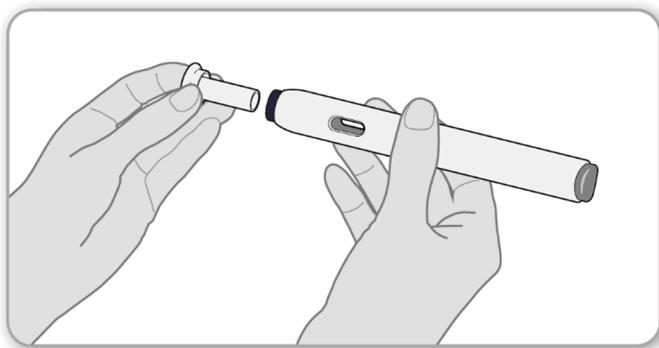
- **Pregledajte** lijek u brizgalici tako što ćete pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel.
- **Ne koristite** lijek ako je promijenio boju, zamućen ili ako su prisutne čestice drugačije od gore opisanih čestica. Ako ste zabrinuti zbog izgleda lijeka, obratite se liječniku za pomoć.
- **Napomena:** Možete vidjeti mjehurić zraka u prozorčiću. To je normalno.

4. korak: Odaberite i očistite mjesto za ubrizgavanje



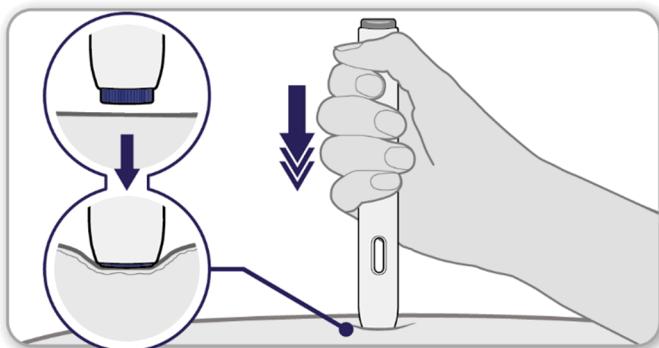
- **Odaberite** mjesto ubrizgavanja na sredini prednjeg gornjeg dijela bedra ili na trbuhi, najmanje 5 cm udaljeno od pupka. Njegovatelj može koristiti i vanjsku stranu stražnjeg dijela nadlaktice.
- **Svaka** injekcija se treba dati najmanje 3 cm dalje od mjesta zadnjeg ubrizgavanja. **Ne** ubrizgavajte na mjestu gdje je koža osjetljiva, modra ili otvrđnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. Ako imate psorijazu, **ne** ubrizgavajte izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože.
- **Očistite** mjesto ubrizgavanja sapunom i vodom ili jastučićem natopljenim alkoholom ako je to prikladno.
- **Ostavite** da se mjesto ubrizgavanja osuši. **Ne** dodirujte, **ne** sušite ventilatorom ili **ne** pušite na očišćeno mjesto ubrizgavanja.

5. korak: Uklonite zatvarač igle



- **Uklonite** bijeli zatvarač igle tako što ćete ga ravno povući. **Ne** savijajte zatvarač dok ga uklanjate.
- **Ne** vraćajte zatvarač nakon što ste ga jednom uklonili.
- Nakon uklanjanja zatvarača igle, vidjet ćete ljubičasti sigurnosni štitnik igle kako se proteže malo izvan kraja brizgalice. **Ne** potiskujte sigurnosni štitnik na kraju s Vašim prstima ili palčevima.
- **Ne** koristite brizgalicu ako je ispala dok je bila bez pričvršćenog zatvarača igle.
Napomena: Možda ćete primijetiti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

6. korak: Čvrsto pritisnite brizgalicu na kožu



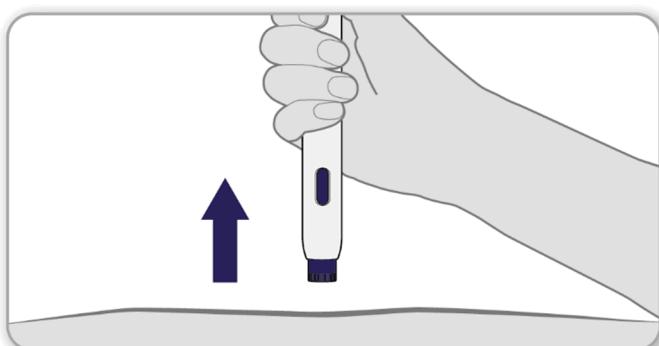
- Čvrsto **pritisnite** otvoreni kraj brizgalice na kožu pod 90 stupnjeva tako da se ljubičasti sigurnosni štitnik za iglu potpuno potisne u brizgalicu.
Napomena: Moći ćete pritisnuti sivu tipku samo kada se štitnik za iglu potpuno potisne u brizgalicu.
Držanje nabora kože ili rastezanje kože prije ubrizgavanja može učvrstiti mjesto ubrizgavanja te time olakšati pritiskanje tipke za ubrizgavanje.

7. korak: Započnite s ubrizgavanjem



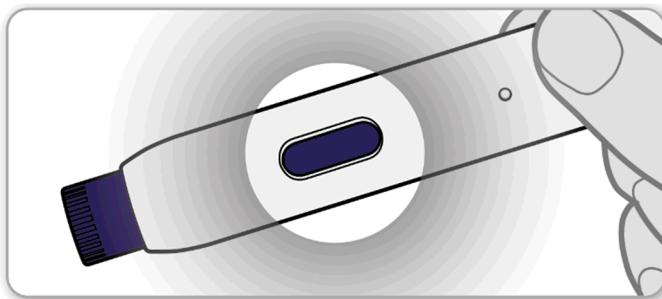
- **Pritisnite** sivu tipku do kraja i čut ćete „**klik**“. „Klik“ označava početak ubrizgavanja.
- **Nastavite držati** brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu sve dok ne čujete **drugi „klik“** ili tijekom 10 sekundi nakon prvog „klika“ (štogod bude prije).
Napomena: Ako ne možete pokrenuti ubrizgavanje kako je opisano, pritisnite brizgalicu čvrše na kožu te potom ponovno pritisnite sivu tipku.

8. korak: Dignite brizgalicu s kože



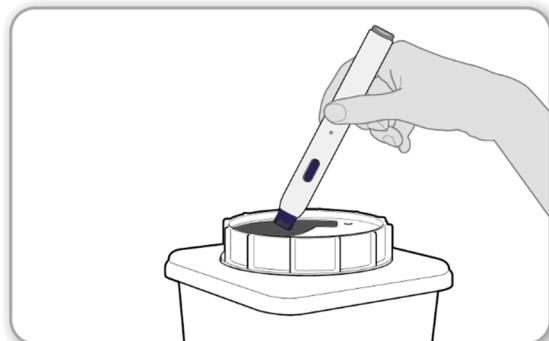
- **Uklonite** brizgalicu s kože na način da je podignite s mjesta ubrizgavanja.
- Ljubičasti sigurnosni štitnik za iglu automatski će izaći i prekriti iglu.

9. korak: Pogledajte prozorčić za provjeru



- **Pogledajte** prozorčić za provjeru na brizgalici. Trebao bi biti potpuno ljubičast.
- Ako prozorčić nije potpuno ljubičast, moguće je da niste primili punu dozu. Obratite se liječniku za pomoć. **Ne** pokušavajte ponovno uporabiti tu brizgalicu. **Ne** pokušavajte uporabiti drugu brizgalicu.
- Ako primijetite kapljicu krvi na mjestu uboda, pritisnite to mjesto komadićem vate ili gaze na 10 sekundi. **Ne** trljajte mjesto ubrizgavanja.
Napomena: Tipka za ubrizgavanje može ostati pritisnuta. To je normalno.

10. korak: Odložite brizgalicu



- **Odložite** iskorištenu brizgalicu prema uputi liječnika. **Ne** pokušavajte ponovo stavljati zatvarač na brizgalicu.
- **Ne** pritiskajte kraj sigurnosnog štitnika za iglu. Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku.

--Kraj uputa za uporabu—

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbreлом.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa uključujući ankilozantn spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno.

Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:

- Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom prije uzimanja lijeka Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/práćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašla, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašla, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** poklopac igle napunjene brizgalice MYCLIC napravljen je od lateksa (suhe prirodne gume). Obratite se liječniku prije primjene Enbrela ako će poklopac igle dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidiabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidiabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cijepiva, kao oralno cijepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cijepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Enbrel sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Propisana Vam je jačina Enbrela od 50 mg. Za doze od 25 mg dostupna je jačina Enbrela od 25 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilogantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje, liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti sadržaj doze za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu Enbrela (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7. „Upute za uporabu“. Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijedje kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebatи hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi zatajivanja srca ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica;

poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (ležija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanim gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj brizgalici MYCLIC iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina Ebrela u brizgalici postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Enbrel.

Enbrel se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u brizgalici tako što ćete je pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do bijedožuta ili bijedosmeđa i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna napunjena brizgalica MYCLIC sadrži 50 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (MYCLIC) (otopina za injekciju). Napunjena brizgalica MYCLIC sadrži bistru, bezbojnu do bijedožutu do bijedosmeđu u otopinu za injekciju. Jedno pakiranje sadrži 2, 4 ili 12 brizgalica i 2, 4 ili 12 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgia

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

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

7. Upute za uporabu

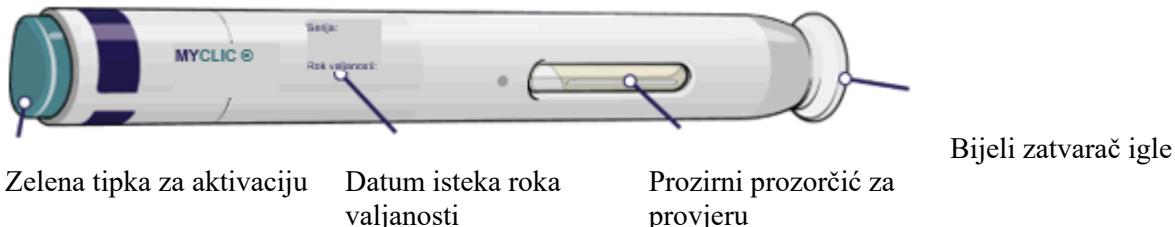
Enbrel 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (etanercept) Samo za supututanu injekciju

Uvod

- Sljedeće upute objašnjavaju način primjene MYCLIC brizgalice za ubrizgavanje Enbrela.
- Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak.
- Vaš liječnik pokazat će Vam pravilnu tehniku ubrizgavanja Enbrela. Nemojte pokušavati primijeniti injekciju dok niste sigurni da razumijete kako se ispravno upotrebljava MYCLIC brizgalica.
- Ako imate pitanja vezana uz način ubrizgavanja, molimo Vas da se obratite liječniku.

Napunjena brizgalica MYCLIC

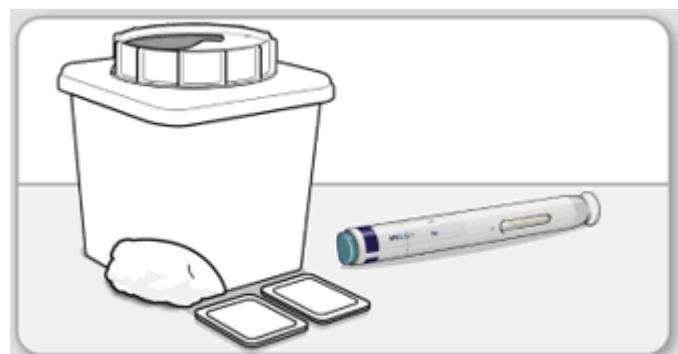
Prije injekcije



Nakon injekcije



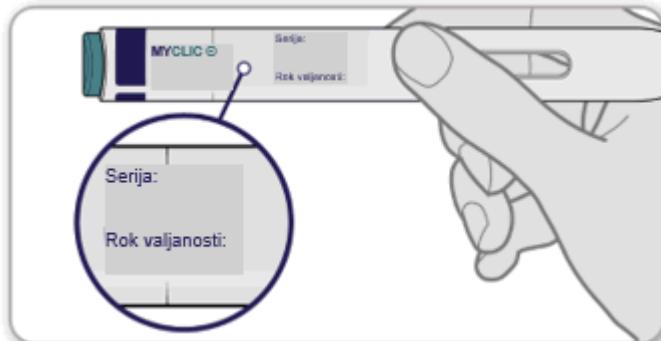
1. korak: Priprema za ubrizgavanje Enbrela



- **Posložite** sljedeće predmete potrebne za svako ubrizgavanje na čistu, dobro osvijetljenu, ravnu površinu:
 - jednu napunjenu brizgalicu MYCLIC,
 - jedan jastučić natopljen alkoholom,
 - prikladan spremnik za oštре predmete (nije uključen),

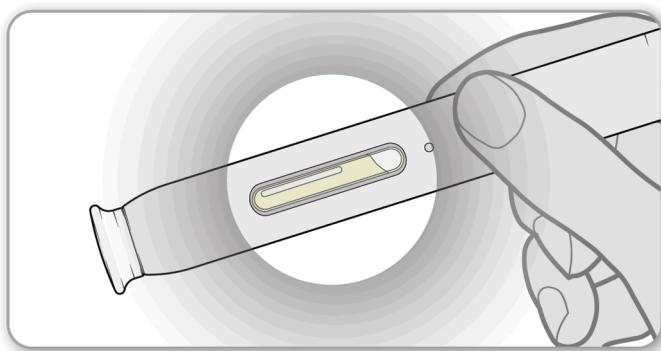
- čiste komadiće vate ili komprese od gaze (nisu uključene).
- Ne tresite brizgalicu.
- Ne uklanjajte bijeli zatvarač dok niste dobili takvu uputu.
- Za ugodnije ubrizgavanje, ostavite brizgalicu na sobnoj temperaturi 15 do 30 minuta s bijelim zatvaračem na svom mjestu.
- Ne zagrijavajte brizgalicu ni na koji drugi način.

2. korak: Provjerite datum isteka roka valjanosti i dozu na naljepnici



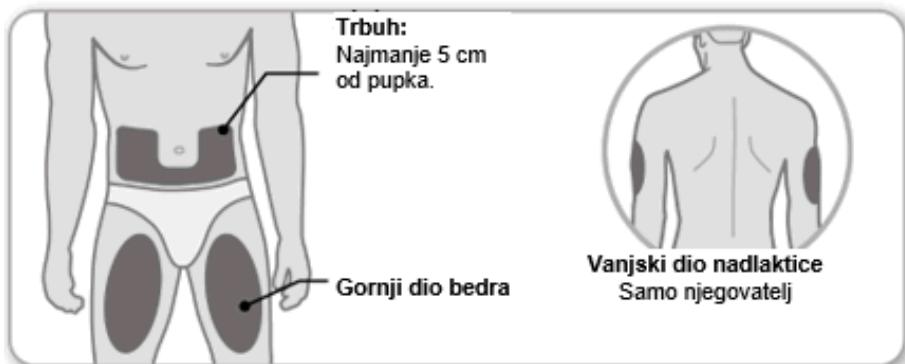
- **Provjerite** datum isteka roka valjanosti (mjесец/godinu) na naljepnici brizgalice.
- **Pazite** da je na naljepnici brizgalice prikazana točna jačina doze.
- Ako je datum isteka roka valjanosti prošao ili to nije Vaša propisana doza, **nemojte** koristiti brizgalicu i obratite se liječniku za pomoć.

3. korak: Pregledajte lijek



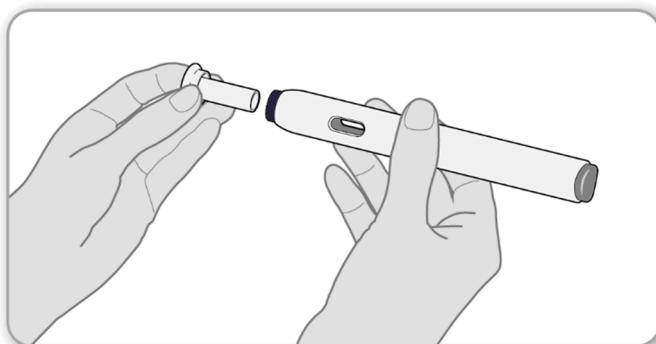
- **Pregledajte** lijek u brizgalici tako što ćete pogledati kroz prozirni prozorčić za provjeru. Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel.
- Ne koristite lijek ako je promijenio boju, zamućen ili ako su prisutne čestice drugačije od gore opisanih čestica. Ako ste zabrinuti zbog izgleda lijeka, obratite se liječniku za pomoć.
- **Napomena:** Možete vidjeti mjehurić zraka u prozorčiću. To je normalno.

4. korak: Odaberite i očistite mjesto za ubrizgavanje



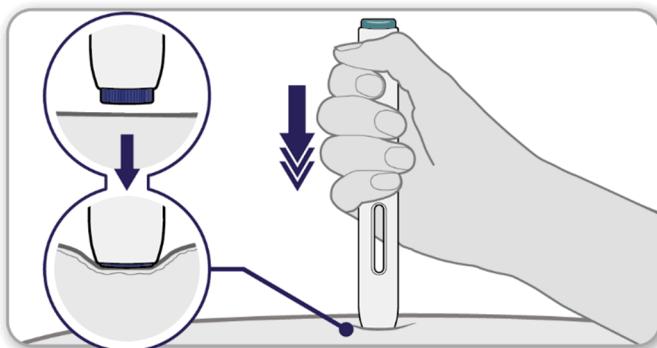
- **Odaberite** mjesto ubrizgavanja na sredini prednjeg gornjeg dijela bedra ili na trbušu, najmanje 5 cm udaljeno od pupka. Njegovatelj može koristiti i vanjsku stranu stražnjeg dijela nadlaktice.
- **Svaka** injekcija se treba dati najmanje 3 cm dalje od mjeseta zadnjeg ubrizgavanja. **Ne** ubrizgavajte na mjestu gdje je koža osjetljiva, modra ili otvrđnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. Ako imate psorijazu, **ne** ubrizgavajte izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože.
- **Očistite** mjesto ubrizgavanja sapunom i vodom ili jastučićem natopljenim alkoholom ako je to prikladno.
- **Ostavite** da se mjesto ubrizgavanja osuši. **Ne** dodirujte, **ne** sušite ventilatorom ili **ne** pušite na očišćeno mjesto ubrizgavanja.

5. korak: Uklonite zatvarač igle



- **Uklonite** bijeli zatvarač igle tako što ćete ga ravno povući. **Ne** savijajte zatvarač dok ga uklanjate.
- **Ne** vraćajte zatvarač nakon što ste ga jednom uklonili.
- Nakon uklanjanja zatvarača igle, vidjet ćete ljubičasti sigurnosni štitnik igle kako se proteže malo izvan kraja brizgalice. **Ne** potiskujte sigurnosni štitnik na kraju s Vašim prstima ili palčevima.
- **Ne** koristite brizgalicu ako je ispala dok je bila bez pričvršćenog zatvarača igle.
Napomena: Možda ćete primjetiti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

6. korak: Čvrsto pritisnite brizgalicu na kožu



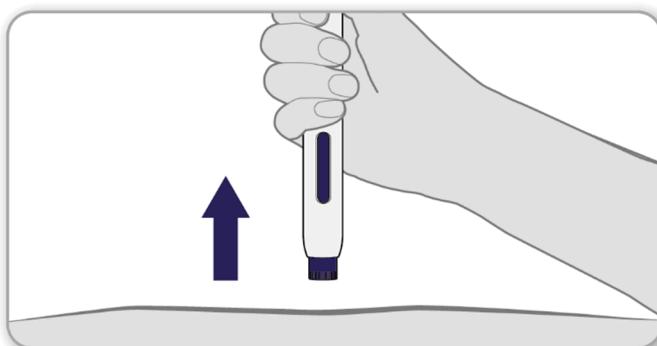
- Čvrsto **pritisnite** otvoreni kraj brizgalice na kožu pod 90 stupnjeva tako da se ljubičasti sigurnosni štitnik za iglu potpuno potisne u brizgalicu.
Napomena: Moći ćete pritisnuti zelenu tipku samo kada se štitnik za iglu potpuno potisne u brizgalicu.
Držanje nabora kože ili rastezanje kože prije ubrizgavanja može učvrstiti mjesto ubrizgavanja te time olakšati pritiskanje tipke za ubrizgavanje.

7. korak: Započnite s ubrizgavanjem



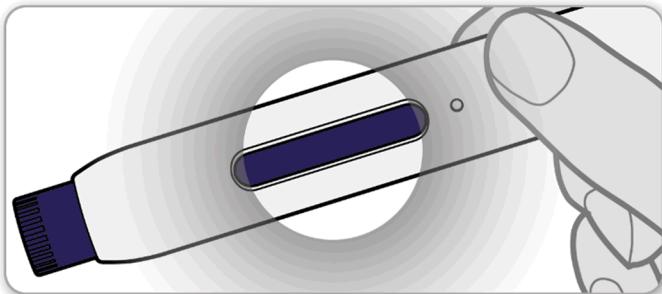
- **Pritisnite** zelenu tipku do kraja i čut ćete „**klik**“. „Klik“ označava početak ubrizgavanja.
- **Nastavite držati** brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu sve dok ne čujete **drugi „klik“** ili tijekom 10 sekundi nakon prvog „klika“ (štogod bude prije).
Napomena: Ako ne možete pokrenuti ubrizgavanje kako je opisano, pritisnite brizgalicu čvrše na kožu te potom ponovno pritisnite zelenu tipku.

8. korak: Dignite brizgalicu s kože



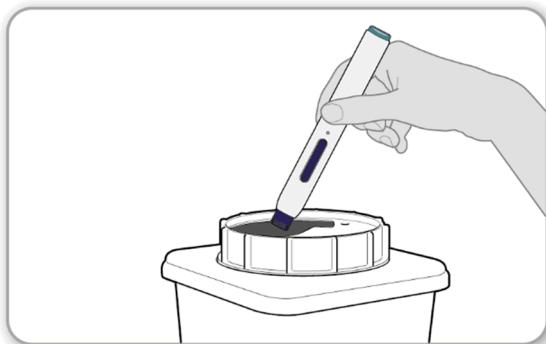
- **Uklonite** brizgalicu s kože na način da je podignite s mjesta ubrizgavanja.
- Ljubičasti sigurnosni štitnik za iglu automatski će izaći i prekriti iglu.

9. korak: Pogledajte prozorčić za provjeru



- **Pogledajte** prozorčić za provjeru na brizgalici. Trebao bi biti potpuno ljubičast.
- Ako prozorčić nije potpuno ljubičast, moguće je da niste primili punu dozu. Obratite se liječniku za pomoć. **Ne** pokušavajte ponovno uporabiti tu brizgalicu. **Ne** pokušavajte uporabiti drugu brizgalicu.
- Ako primijetite kapljicu krvi na mjestu uboda, pritisnite to mjesto komadićem vate ili gaze na 10 sekundi. **Ne** trljajte mjesto ubrizgavanja.
Napomena: Tipka za ubrizgavanje može ostati pritisnuta. To je normalno.

10. korak: Odložite brizgalicu



- **Odložite** iskorištenu brizgalicu prema uputi liječnika. **Ne** pokušavajte ponovo stavljati zatvarač na brizgalicu.
- **Ne** pritiskajte kraj sigurnosnog štitnika za iglu. Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku.

--Kraj uputa za uporabu--

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 7 dijelova:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako je dijete za koje skrbite alergično na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako dijete ima alergijsku reakciju kao što je stezanje u prsištu, piskanje pri disanju,

- omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako dijete ima ili je u opasnosti od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako dijete ima bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Enbrela.

- Alergijske reakcije:** ako dijete dobije alergijsku reakciju kao što je stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- Lateks:** Gumeni vrh štrcaljke napravljen je od lateksa (suha prirodna guma). Obratite se svom liječniku prije primjene Enbrela ako će štrcaljku dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- Infekcije/operacija:** ako dijete razvije novu infekciju ili u slučaju da mora na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje djeteta Enbrelom.
- Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako je dijete nedavno imalo infekciju koja se vraćala ili boluje od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako dijete razvije simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti nastaviti pratiti dijete s obzirom na prisutnost infekcije nakon što dijete prestane primati Enbrel.
- Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako je dijete ikada imalo tuberkulozu ili je bilo u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako dijete ima ili je ikad imalo hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego što dijete započne liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako dijete ima hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- Poremećaji krvne slike:** ako dijete ima bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.
- Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako dijete boluje od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverzognog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjereno.
- Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako dijete ima kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- Rak:** prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako dijete ima ili je ikad imalo limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene

vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako kod djeteta primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.

- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako je dijete bilo izloženo vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** recite svom liječniku ako dijete boluje od šećerne bolesti ili uzima lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti treba li dijete za vrijeme liječenja Enbreлом uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenje: ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbreлом. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Enbreлом. Prije nego dijete primi bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa djetetovom liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelem. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Primjena u djece i adolescenata

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescente ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Bočica od 10 mg namijenjena je djeci kojoj je propisana doza od 10 mg ili niža. Jedna bočica smije se uporabiti samo za jednu dozu u jednog bolesnika, a preostala otopina mora se baciti.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Prije primjene prašak se mora otopiti. **Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati Enbrel nalaze se u dijelu 7., „Upute za uporabu“.** Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primjeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primjeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se kod djeteta pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite djetetu davati Enbrel. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijedje kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma u djeteta može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda će dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajenja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu ošteti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili odvedite dijete na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).

- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijele kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povisnih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili ledne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznicama); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidozu); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok

valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Prije pripreme Enbrel otopine, Enbrel se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka). Ovaj novi rok valjanosti ne smije prekoračiti rok valjanosti naveden na vanjskom pakiranju.

Nakon pripreme, preporučuje se odmah primijeniti otopinu Enbrela. Međutim, otopina se može primijeniti i do 6 sati po pripremi, kada je čuvana na temperaturi do 25°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili da sadrži čestice. Otopina mora biti bistra i bezbojna do blijedožuta ili blijedom smeđa, bez grudica, pahuljica ili čestica.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedna boćica Enbrela 10 mg praška i otapala za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu sadrži 10 mg etanercepta. Nakon pripreme otopina sadrži 10 mg/ml etanercepta.

Pomoćne tvari su:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol

Otapalo: voda za injekcije

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju za pedijatrijsku primjenu isporučuje se kao bijeli prašak s otapalom za otopinu za injekciju (prašak za injekciju). Jedno pakiranje sadrži 4 boćice, 4 štrcaljke napunjene vodom za injekciju, 4 igle, 4 nastavka za boćicu i 8 jastučića natopljenih alkoholom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs-Sint-Amants

Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Пфайзер Люксембург SARL,
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

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

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

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

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

- a. **Uvod**
- b. **Priprema za injekciju**
- c. **Priprema doze Enbrela za injekciju**
- d. **Dodavanje otapala**
- e. **Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice**
- f. **Postavljanje igle na štrcaljku**
- g. **Odabir mjesta uboda**
- h. **Priprema mjesta uboda i ubrizgavanje otopine Enbrela**
- i. **Odlaganje uporabljenog pribora**

a. Uvod

Sljedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcija Enbrela. Molimo da upute pažljivo pročitate te da ih slijedite korak po korak. Djetetov liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam pravilnu tehniku davanja injekcije i količinu koja će se davati djetetu. Nemojte pokušavati dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako injekciju pripremiti i dati.

Ovu injekciju ne treba miješati u istoj štrcaljki ili boćici niti s jednim drugim lijekom. Vidjeti dio 5 za upute o tome kako čuvati Enbrel.

b. Priprema za injekciju

- Temeljito operite ruke.
- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu.
- Posuda s dozom trebala bi sadržavati niže nabrojene predmete (Ako ne sadrži, posudu s dozom nemojte koristiti i obratite se ljekarniku). Upotrebljavajte samo one predmete koji su nabrojani. **NE** upotrebljavajte neku drugu štrcaljku.

1 Enbrel boćica

1 napunjena štrcaljka s prozirnim, bezbojnim otapalom (voda za injekcije)

1 igla

1 nastavak za boćicu

2 jastučića natopljena alkoholom

- Provjerite rok valjanosti na naljepnici boćice i štrcaljke. Ne smijete ih koristiti nakon isteka navedenog mjeseca i godine.

c. Priprema doze Enbrela za injekciju

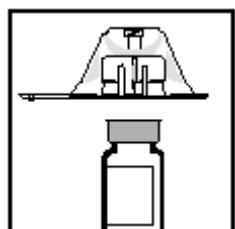
- Izvadite sadržaj posude.
- Uklonite plastični poklopac s boćice Enbrela (vidjeti sliku 1). **NE uklanjajte** sivi čep i aluminijski prsten oko vrha boćice.

Slika 1.

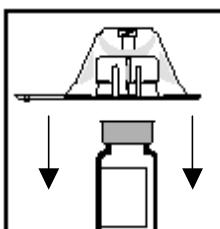


- Upotrijebite novi jastučić natopljen alkoholom za brisanje sivog čepa na boćici Enbrela. Nakon čišćenja, čep ili druge površine više nemojte dirati rukama.
- Postavite boćicu uspravno na čistu, ravnu površinu.
- Uklonite papirnu podlogu s pakiranja nastavka za boćicu.
- Dok je nastavak još u plastičnom pakiranju, postavite ga na vrh boćice Enbrela tako da šiljak nastavka za boćicu bude iznad središta odignutog kruga na gornjoj površini čepa boćice (vidjeti sliku 2).
- Jednom rukom čvrsto držite boćicu na ravnoj površini. Drugom rukom **ČVRSTO** pritisnite nastavak za boćicu **PREMA DOLJE** dok ne osjetite da je šiljak nastavka probio čep boćice i **OSJETITE I ČUJETE DA SE OBRUB NASTAVKA ČVRSTO SPOJIO S BOĆICOM** (vidjeti sliku 3). **NEMOJTE** pritiskati nastavak pod kutom (vidjeti sliku 4). Važno je da šiljak nastavka za boćicu potpuno probije čep boćice.

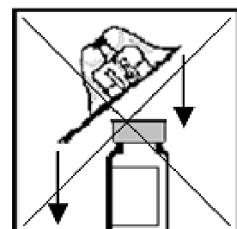
Slika 2.



Slika 3.

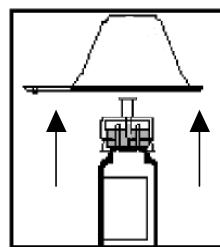


Slika 4.



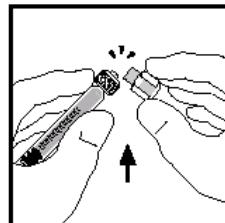
- Dok držite boćicu u jednoj ruci, uklonite plastično pakiranje s nastavka za boćicu (vidjeti sliku 5).

Slika 5.



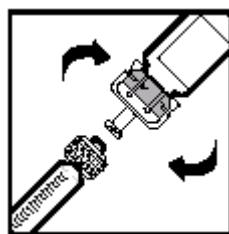
- Uklonite zaštitni poklopac s vrška štrcaljke tako što ćete slomiti bijeli poklopac duž perforacijske crte. To ćete učiniti tako što ćete, držeći vrat bijelog poklopca drugom rukom uhvatiti kraj bijelog poklopca i saviti ga prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 6). **NEMOJTE ukloniti bijeli vrat koji ostaje na štrcaljki.**

Slika 6



- Nemojte uporabiti štrcaljku ako je već slomljena duž perforacijske crte. Počnite ponovno s drugom posudom za dozu.
- Držeći štrcaljku za stakleno tijelo (ne za bijeli vrat) jednom rukom, a nastavak za bočicu (ne bočicu) drugom, spojite štrcaljku s nastavkom za bočicu tako što ćete uvesti vršak u otvor i zakrenuti ga u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojen (vidjeti sliku 7).

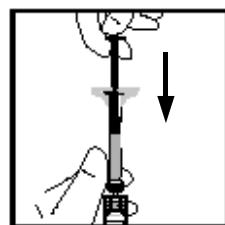
Slika 7



d. Dodavanje otapala

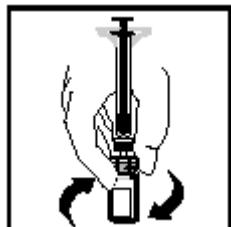
- Držeći bočicu uspravno na ravnoj površini, **IZRASITO POLAKO** potiskujte klip sve dok sva količina otapala ne bude u bočici. Tako će se smanjiti stvaranje pjene (puno mjeđurića) (vidjeti sliku 8).

Slika 8.



- Dok je štrcaljka i dalje spojena, nježno kružnim pokretima zavrtite bočicu nekoliko puta kako bi se prašak otopio (vidjeti sliku 9). **NEMOJTE** tresti bočicu. Pričekajte da se prašak otopi (obično manje od 10 minuta). Otopina treba biti bistra i bezbojna, do blijedožuta ili blijedosmeđa bez nakupina, pahuljica i vidljivih čestica. U bočici može preostati nešto bijele pjene – to je normalno. Enbrel se **NE SMIJE** primijeniti ako se sav prašak u bočici nije otopio u roku od 10 minuta. Počnite ponovno s drugom posudom za dozu.

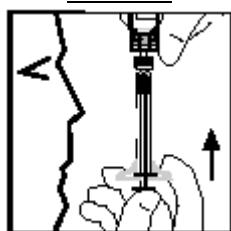
Slika 9.



e. Izvlačenje otopine Enbrela iz boćice

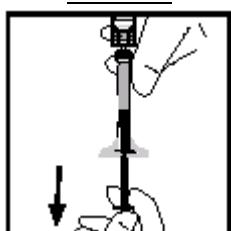
- Liječnik ili medicinska sestra trebali su Vam pokazati koja je ispravna količina otopine koju treba izvući iz boćice. Obratite se liječniku ako Vam nije dao tu uputu.
- Dok je štrcaljka još spojena s boćicom i nastavkom za bočicu, držite bočicu u razini očiju tako da bude okrenuta naopako. Potisnite klip do kraja u štrcaljku (vidjeti sliku 10).

Slika 10.



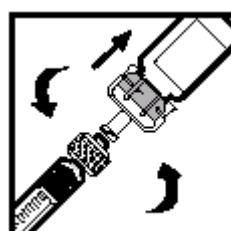
- Potom polako povlačite klip van kako biste uvukli otopinu u štrcaljku (vidjeti sliku 11). Izvucite samo dio sadržaja boćice kako je odredio liječnik Vašeg djeteta. Nakon što se izvukli Enbrel iz boćice, u štrcaljki može preostati nešto zraka. Ne brinite, jer ćete istisnuti taj zrak u sljedećem koraku.

Slika 11.



- Držeći bočicu naopako, odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (vidjeti sliku 12).

Slika 12.

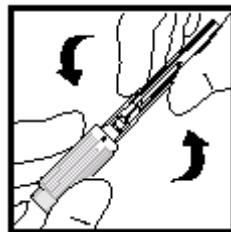


- Postavite napunjenu štrcaljku na čistu, ravnu površinu. Pazite da vršak ne dodirne nikakvu površinu. Pazite da ne potisnete klip u štrcaljku.

f. Postavljanje igle na štrcaljku

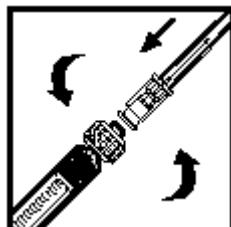
- Igra se nalazi u plastičnom spremniku kako bi bila sterilna.
- Da biste otvorili taj plastični spremnik, jednom rukom uhvatite kratki, široki kraj. Drugom rukom uhvatite dulji dio spremnika.
- Da biste slomili spoj, savijte veći kraj prema dolje, a potom prema gore dok ne pukne (vidjeti sliku 13).

Slika 13.



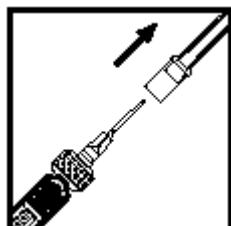
- Nakon što prelomite spoj, izvucite kratki široki kraj iz plastičnog spremnika.
- Igra će ostati u dugačkom dijelu pakiranja.
- Držeći iglu i spremnik u jednoj ruci, uzmete štrcaljku i uvedite vršak štrcaljke u otvor igle.
- Spojite štrcaljku s iglom tako što ćete je zakretati u smjeru kazaljke na satu dok ne bude čvrsto spojena (vidjeti sliku 14).

Slika 14.



- Uklonite poklopac igle tako što ćete ga čvrstim potezom ravno povući sa štrcaljke, pazeći pritom da ne dodirnete iglu i da igla ne dodirne nikakvu dugu površinu (vidjeti sliku 15). Pazite da ne savijate poklopac dok ga uklanjate da se ne ošteti igla.

Slika 15.



- Držeći štrcaljku usmjerenu prema gore, uklonite mjehuriće zraka tako što ćete polako potisnuti klip sve dok ne istisnute zrak (vidjeti sliku 16).

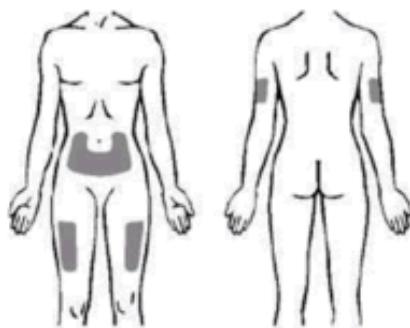
Slika 16.



g. Odabir mjesta za injekciju

- Tri preporučena mjesta za injekciju Enbrela uključuju: (1) prednju stranu sredine natkoljenice; (2) trbuš, s iznimkom područja u krugu 5 cm oko pupka; te (3) vanjsku stranu nadlaktice (vidjeti sliku 17). Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.

Slika 17.

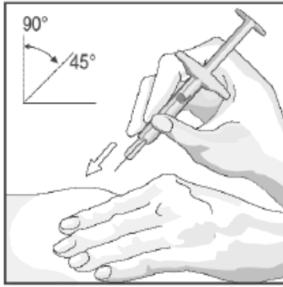


- Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mesta uboda. Injekciju **NEMOJTE** davati na mjestu gdje je koža osjetljiva, ima modrice, ili je crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. (Vođenje zabilješki o mjestima davanja prethodnih injekcija može biti korisno).
- Ako dijete ima psorijazu, pokušajte izbjegći davanje injekcije izravno u odignuto, zadebljano, crveno ili ljuskavo područje kože (“psorijatične kožne lezije”).

h. Priprema mjesta za injekciju i ubrizgavanje otopine Enbrela

- Obrišite mjesto uboda gdje će se ubrizgati Enbrel novim jastučićem vate natopljene alkoholom, kružnim pokretom. **NE DIRAJTE** to područje ponovo prije davanja injekcije.
- Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.
- Brzim, kratkim pokretom ubodite iglu kroz kožu pod kutom između 45° i 90° (vidi sliku 18). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji djetu najviše odgovara. Pripazite da ne gurate iglu kroz kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 18.



- Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste **sporo** i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (vidjeti sliku 19).

Slika 19.



- Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena.
- Na mjestu davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi pritisnите komadić vate. Može se pojavitи lagano krvarenje. **NE trljajte** mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti flaster.

i. **Odlaganje uporabljenog pribora**

- Štrcaljku i igle ne smijete **NIKADA** ponovno koristiti. Igle i štrcaljke odložite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako imate dodatnih pitanja, molimo obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji su upoznati s Enbreлом.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 6 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije (pogledajte upute za uporabu)

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa uključujući ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja na zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, bezvoljnlost, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvi:** Ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krví) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** Poklopac za iglu napravljen je od lateksa (suha prirodna guma). Obratite se liječniku prije primjene Enbrela ako će poklopac igle dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** Recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenja: Ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala давати за vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego dijete primi bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se s djetetovim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Enbrel sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Uložak za dozator dostupan je u jačinama od 25 mg i 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje, liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu Enbrela (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina uobičajena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel nema učinak na djietetovu bolest nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute kako pripremiti i odmjeriti odgovarajuću dozu.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati Enbrel nalaze se u „Uputama za uporabu“. Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda ćete Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajivanja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhi, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** Rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan osip, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti do 1 na 10 ljudi):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotofijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijljede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba):
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi

kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Uloške za dozator čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite uložak za dozator iz hladnjaka, pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina lijeka Enbrel u ulošku za dozator postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Nakon toga se preporučuje odmah primijeniti Enbrel.

Ulošci za dozator mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do maksimalno 25 °C) jednokratno u razdoblju do 4 tjedna, zaštićeni od svjetlosti, poslije čega se ne smiju vratiti u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Enbrel uložak za dozator izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u ulošku za dozator tako što ćete je pogledati kroz prozorčić za provjeru. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do bljedožuta ili bljedosmeđa i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti

otopinu ako je promijenila boju, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedan uložak za dozator sadrži 0,5 ml otopine s 25 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel se isporučuje kao otopina za injekciju u ulošku za dozator spremnom za primjenu. Uložak za dozator se koristi sa SMARTCLIC uređajem. Uređaj se isporučuje zasebno. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do bljedožuta ili bljedosmeđa.

Enbrel 25 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Kutije sadrže 4, 8 ili 24 uloška za dozator s 8, 16 ili 48 jastučića natopljenih alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург SARL,
Клон България
Tel: +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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

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

Upute za uporabu

Enbrel

(etanercept)
25 mg/0,5 ml
Samo za supkutana injekciju

Važne informacije

- Čuvajte ove upute za uporabu jer detaljno prikazuju pripremu i davanje injekcije.
- Primijenite lijek Enbrel samo ako ste pročitali i razumjeli ove upute za uporabu.
- Primijenite lijek Enbrel samo ako Vas je zdravstveni radnik uvježbao za to.
- Vaš uložak za dozator sadrži jednokratnu dozu lijeka Enbrel i mora se koristiti samo u kombinaciji s Vašim SMARTCLIC uređajem.
- Dalje u tekstu ove upute za uporabu uložak za dozator i SMARTCLIC uređaj nazivaju se „uložak“ i „uređaj“.
- Ako Vam je ovo prvi put da koristite svoj uređaj, obavezno slijedite upute za postavljanje u zasebnom korisničkom priručniku. Nećete moći koristiti svoj uređaj dok ne dovršite postavljanje.
- Ne pokušavajte koristiti svoje uloške s nekim drugim uređajem.
- Ne dijelite svoje uloške ili svoj uređaj s drugom osobom.
- Ne tresite svoje uloške ili svoj uređaj koji sadrži uložak.
- **Nemojte** ponovno koristiti svoj uložak ako je kapica igle bila uklonjena.
- Pripazite da ne biste prolili kakvu tekućinu na svoje uloške ili svoj uređaj. Nikad nemojte ispirati ili stavljati svoje uloške ili svoj uređaj pod vodu.
- Upute o pristupanju izbornicima, korištenju uloška za vježbu, napredno korištenje i rješavanje poruka o pogrešci potražite u dodatnom korisničkom priručniku za uređaj.

Čuvanje

- Čuvajte uloške u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C. **Ne** zamrzavajte svoje uloške. **Ne** čuvajte svoje uloške u svom uređaju.
- Čuvajte uloške u njihovoј originalnoj kutiji do korištenja, radi zaštite od direktnе sunčeve svjetlosti.
- Možete čuvati svoje uloške na sobnoj temperaturi do 25 °C najviše 4 tjedna. **Ne** vraćajte ih u hladnjak nakon što su postigli sobnu temperaturu.
- Svoje uloške i svoj uređaj čuvajte izvan pogleda i dohvata djece i adolescenata.
- Potražite informacije o tome kako čuvati i čistiti svoj uređaj u korisničkom priručniku za uređaj.

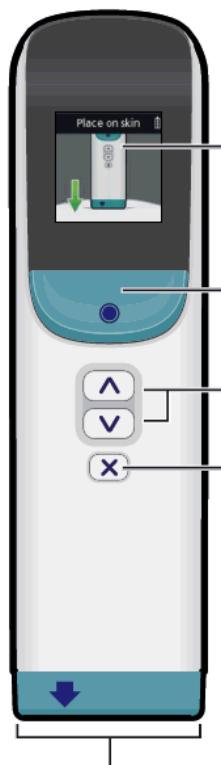
Pribor koji Vam je potreban

- **Posložite** sljedeći pribor na čistu ravnu površinu:
 - o kutiju lijeka Enbrel koja sadrži uloške,
 - o Vaš SMARTCLIC uređaj,
 - o alkoholne maramice,
 - o čiste komadiće vate ili jastučiće gaze (nije uključeno),
 - o prikladan spremnik za oštре predmete (nije uključeno).
- **Ne** koristite ako je kutija ispala ili je oštećena.
Napomena: Ako nemate sve što Vam je potrebno, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Vaš uređaj:

Više informacija potražite u korisničkom priručniku.

Gornji dio uređaja



LCD zaslon

Tipka za ubrizgavanje:

- Upalite uređaj
- Započnite s ubrizgavanjem
- Odaberite opciju u izborniku

Gore/Dolje u izborniku

Otkazi/Izbaci:

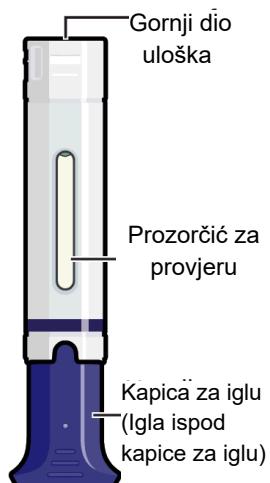
- Držite pritisnuto 1 sekundu kako biste izbacili uložak
- Poništite odabir u izborniku

Donji dio uređaja – kraj za ubrizgavanje

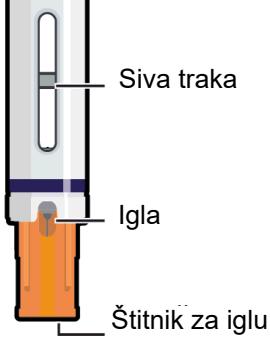
- Vrata za uložak
- Plava strelica koja pokazuje točku ubrizgavanja
- Senzor za kožu

Vaš uložak:

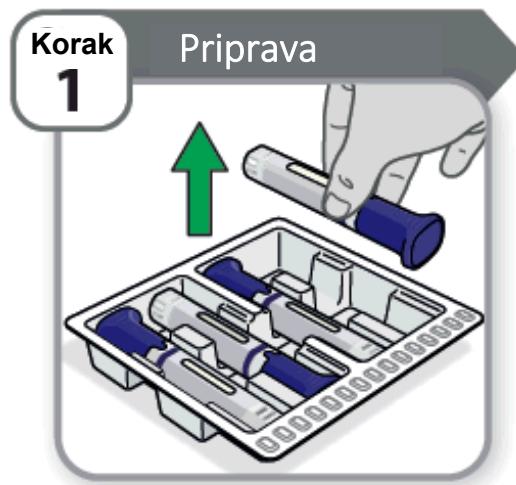
Prije primjene:



Nakon primjene:



Koraci za pripremu



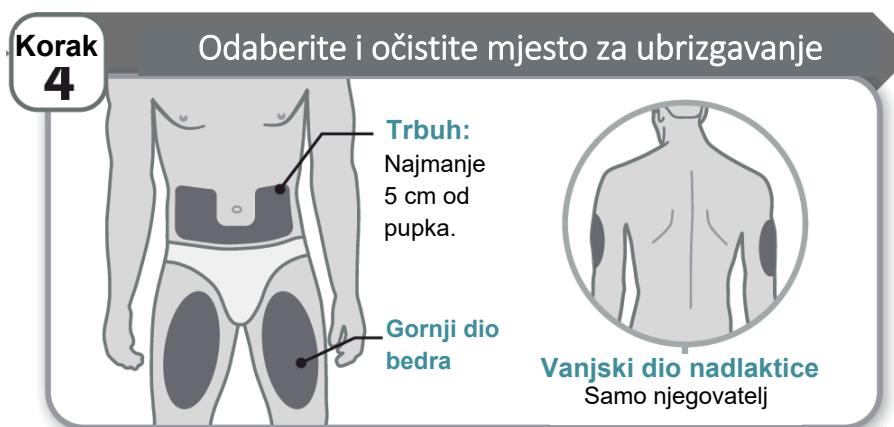
- **Izvadite** 1 uložak iz podloška unutar kutije.
- **Vratite** kutiju i podložak s neiskorištenim ulošcima natrag u hladnjak.
- **Operite** i osušite ruke.
- Za ugodnije ubrizgavanje ostavite Vaš uložak na sobnoj temperaturi otprilike **15 do 30 minuta**, zaklonjen od direktnе sunčeve svjetlosti.
Ne primjenjujte nikakve druge metode zagrijavanja Vašeg uloška.



- **Provjerite** datum isteka roka valjanosti i dozu lijeka otisnutu na naljepnici. **Ne koristite** ako je datum isteka roka valjanosti prošao ili ako je doza drugačija od Vaše propisane doze lijeka.
- **Provjerite** svoj uložak, **ne koristite** ga ako je:
 - o pao, čak i ako ne izgleda oštećeno,
 - o oštećen,
 - o kapica igle labava,
 - o bio zamrznut ili izložen toplini,
 - o bio na sobnoj temperaturi dulje od 4 tjedna,
 - o bio vraćen u hladnjak nakon što je postigao sobnu temperaturu.
- **Ne uklanjajte** kapicu igle dok niste dobili takvu uputu.



- Pregledajte lijek** kroz prozorići za provjeru. Lijek treba biti bistar ili blago opalescentan, bezbojan do bljedožut ili bljedosmeđ i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina, što je normalno.
 - Nemojte** koristiti lijek ako je promijenio boju, zamućen ili sadrži čestice drugačije od opisanih.
 - Ne tresite** svoj uložak.
- Napomena:** Ako imate bilo kakvih pitanja o Vašem lijeku, obratite se svom zdravstvenom radniku.



- Uvijek odaberite** područje na Vašem trbušu, gornjim dijelovima bedara ili vanjskim dijelovima nadlaktica (primjenjuje samo njegovatelj).
 - Odaberite** mjesto za ubrizgavanje koje je barem 3 cm udaljeno od mjesta gdje ste zadnji put ubrizgavali lijek i barem 5 cm udaljeno od Vašeg pupka.
 - Ne ubrizgavajte** lijek na mjestima gdje su kosti blizu površine kože ili mjestima na Vašoj koži koja su raspucala, prekrivena modricama, crvena, bolna (osjetljiva) ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje na mjestima s ožiljcima ili strijama.
 - Ne ubrizgavajte** kroz odjeću.
- Napomena:** Ako imate psorijazu, **ne ubrizgavajte** direktno u bilo kakve uzdignute, zadebljane, crvene ili ljuskave mrlje ili promjene (lezije) na koži.
- Očistite** mjesto za ubrizgavanje s isporučenom alkoholnom maramicom i **pričekajte da se osuši**.



- **Očistite** kraj za ubrizgavanje na Vašem uređaju pomoću zasebno isporučene alkoholne maramice.
- **Ostavite** kraj za ubrizgavanje da se osuši prije davanja injekcije.

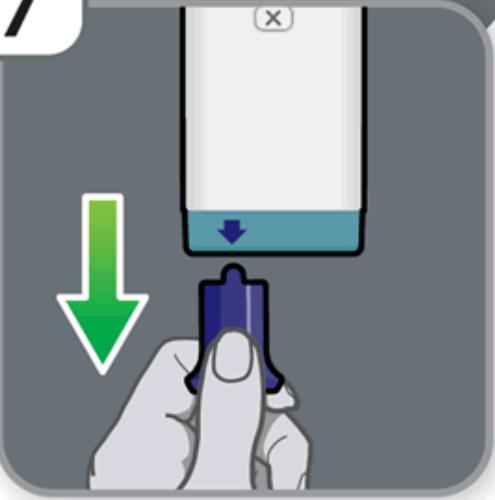
Koraci ubrizgavanja



- **Potisnite** čvrsto svoj uložak **ravno** kroz vrata za uložak, bez zavrtanja, sve dok ga više ne možete dalje potiskivati. Vaš uređaj će se upaliti kada ispravno umetnete uložak.
- **Provjerite** prikazuje li zaslon 25 mg i da nije prošao datum isteka roka valjanosti.
Napomena: Vaš uređaj će se isključiti nakon što prođe 90 sekundi bez aktivnosti. Pritisnite i držite tipku za ubrizgavanje kako biste ponovno upalili uređaj.

**Korak
7**

Uklonite kapicu igle



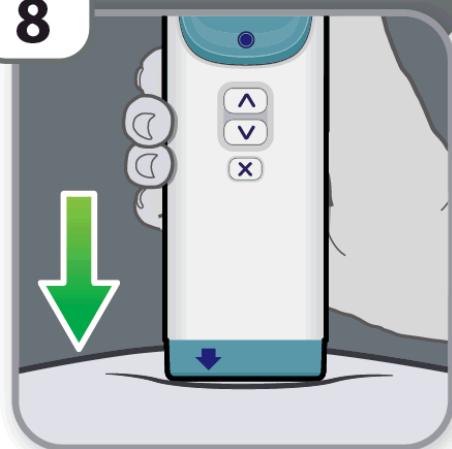
- **Uklonite** kapicu igle tako da je čvrsto povučete prema dolje.
- **Odložite** kapicu igle u prikladan spremnik za oštре predmete.
- **Ubrizgajte** lijek što je prije moguće nakon uklanjanja kapice igle.
- Ne vraćajte natrag kapicu igle.

Oprez: Ne stavljajte prste u uređaj nakon što ste uklonili kapicu igle, kako biste izbjegli ubodne ozljede.

Napomena: Ako želite otkazati ubrizgavanje i izbaciti uložak, pritisnite tipku **Otkaži/Izbaci** i držite je pritisnutom 1 sekundu.

**Korak
8**

Stavite uređaj na kožu



- **Postavite** svoj uređaj tako da je **plava strelica** usmjerenja pod kutom od 90 stupnjeva prema mjestu ubrizgavanja.
- **Pobrinite se** da možete vidjeti zaslon na svom uređaju.
- **Nemojte** prstima druge ruke stiskati kožu oko mjesta za ubrizgavanje.
Oprez: Ako Vam uređaj s umetnutim uloškom isklizne iz ruke i padne, izbacite uložak iz uređaja i bacite ga.

Pogledajte stranicu „Otklanjanje poteškoća“ u korisničkom priručniku za uređaj.



- **Pritisnite i držite pritisnutom tipku za ubrizgavanje** kako biste započeli s ubrizgavanjem kada dobijete takvu uputu na zaslonu.
Napomena: Možete pustiti tipku za ubrizgavanje nakon što je započelo ubrizgavanje.



- **Držite** svoj uređaj pritisnut na kožu i čekajte dok se lijek ubrizgava.
- **Gledajte** zaslon na Vašem uređaju.
- Ne pomicajte, ne naginjajte i ne uklanljajte uređaj s Vaše kože dok ne dobijete takvu uputu na zaslonu.
Napomena: Ako uklonite uređaj prije nego dobijete takvu uputu, **ne** vraćajte ga natrag na mjesto za ubrizgavanje i ne ubrizgavajte drugu dozu. Obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet.



- **Podignite** uređaj s kože **i držite** ga. Vaš uređaj će prikazati da je ubrizgavanje dovršeno.
- **Pričekajte.** Uložak će djelomično biti izbačen iz donjeg dijela Vašeg uređaja. To može trajati do 10 sekundi.
Ne poklapajte donji dio Vašeg uređaja tijekom tog vremena.
Ne stavljajte prste u Vaš uređaj jer će igla biti izložena tijekom tog vremena.
- Ako primijetite mrlju krvi, pritisnite komadić vate ili gazu na mjesto za ubrizgavanje dok ne prestane krvarenje. **Ne** trljajte.



- **Izvucite** uložak u potpunosti van nakon što ga je Vaš uređaj djelomično izbacio.
- **Provjerite** je li se potrošio lijek iz Vašeg uloška i je li siva traka vidljiva u prozorčiću za provjeru. Ako nije, možda niste primili cijelu dozu. Obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet.
- **Nemojte** ponovno koristiti svoj uložak ili ga ponovno umetati u uređaj.
- **Odložite** odmah iskorišteni uložak u prikladan spremnik za oštре predmete, kako Vas je savjetovao zdravstveni radnik ili ljekarnik u skladu s lokalnim zakonima o zdravlju i sigurnosti.

--Kraj uputa za uporabu--

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja Enbrelom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

Informacije u ovoj uputi organizirane su u sljedećih 6 odlomaka:

1. Što je Enbrel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel
3. Kako primjenjivati Enbrel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enbrel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije (pogledajte upute za uporabu)

1. Što je Enbrel i za što se koristi

Enbrel je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Enbrel smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Enbrel se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, teškog aksijalnog spondiloartritisa uključujući ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju reumatoidnog artritisa Enbrel se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Enbrel primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Enbrel može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji zahvaća više zglobova Enbrel može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. Enbrel može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja na zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. šake, zapešća i stopala).

Enbrel se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života.

- Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enbrel

Nemojte primjenjivati Enbrel

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja ozbiljne infekcije krvi zvane sepsa. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate bilo kakvu infekciju. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Enbrel.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Enbrel i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Enbrelom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Enbrel.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika koju su liječeni Enbrelom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Enbrelom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provodenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, bezvoljnost, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Enbrelom. Liječenje Enbrelom može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Enbrel.
- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Enbrelom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.

- **Poremećaji krvi:** Ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Enbrelom.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Enbrelom primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Enbrela.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje Enbrelom obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krví) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni Enbrelom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni Enbrelom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Enbrel razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Enbrela. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Lateks:** Poklopac za iglu napravljen je od lateksa (suga prirodna guma). Obratite se liječniku prije primjene Enbrela ako će poklopac igle dodirivati ili će se Enbrel davati osobi za koju se zna ili kod koje postoji mogućnost preosjetljivosti (alergije) na lateks.
- **Alkoholizam:** Enbrel se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Enbrel se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidijabetici:** Recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Enbrelom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Cijepljenja: Ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Enbrelom. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala давati za vrijeme liječenja Enbrelom. Prije nego dijete primi bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se s djietetovim liječnikom.

Enbrel se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Enbrel

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik. Ni Vi, niti Vaše dijete ne biste smjeli primjenjivati Enbrel s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Enbrel se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Enbrel tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila Enbrel u usporedbi s majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala Enbrel tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Enbrelom. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Enbrela tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena Enbrela utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Enbrel sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Enbrel

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Enbrela prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Uložak za dozator dostupan je u jačinama od 25 mg i 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilogantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drugčiju učestalost primjene Enbrela.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje, liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Enbrel i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Enbrel nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu Enbrela (10 mg, 25 mg ili 50 mg).

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primjenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primjenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina uobičajena doza je 0,8 mg Enbrela po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Enbrel nema učinak na djietetovu bolest nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute kako pripremiti i odmjeriti odgovarajuću dozu.

Način i put primjene

Enbrel se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Enbrel se može primjenjivati sa ili bez hrane ili pića.

Detaljne upute kako ubrizgati Enbrel nalaze se u „Uputama za uporabu“. Nemojte miješati otopinu Enbrela niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Enbrel.

Ako primijenite više Enbrela nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Enbrela nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Enbrel

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom Enbrela uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Enbrel

Nakon prestanka primjene Enbrela simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Enbrela. Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.

- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili bijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Enbrel, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda ćete Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi **zatajivanja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka:** Rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu ošteti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan osip, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave Enbrela uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti do 1 na 10 ljudi):
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili bijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba): Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili ledne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8). Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enbrel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Uloške za dozator čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite uložak za dozator iz hladnjaka, pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina lijeka Enbrel u ulošku za dozator postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Nakon toga se preporučuje odmah primijeniti Enbrel.

Ulošci za dozator mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do maksimalno 25 °C) jednokratno u razdoblju do 4 tjedna, zaštićeni od svjetlosti, poslije čega se ne smiju vratiti u hladnjak. Enbrel treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se

zabilježiti datum kada je Enbrel uložak za dozator izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Enbrel treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u ulošku za dozator tako što ćete je pogledati kroz prozorčić za provjeru. Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do bljedožuta ili bljedosmeđa i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Enbrel. Nemojte koristiti otopinu ako je promijenila boju, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enbrel sadrži

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Djelatna tvar Enbrela je etanercept. Jedan uložak za dozator sadrži 1,0 ml otopine s 50 mg etanercepta.

Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, L-argininklorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Enbrel izgleda i sadržaj pakiranja

Enbrel se isporučuje kao otopina za injekciju u ulošku za dozator spremnom za primjenu. Uložak za dozator se treba koristiti sa SMARTCLIC uređajem. Uredaj se isporučuje zasebno. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do bljedožuta ili bljedosmeđa.

Enbrel 50 mg otopina za injekciju u ulošku za dozator

Kutije sadrže 2, 4 ili 12 uložaka za dozator s 4, 8 ili 24 jastučića natopljena alkoholom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgia

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Upute za uporabu

Enbrel

(etanercept)
50 mg/1 ml
Samo za supkutano injekciju

Važne informacije

- Čuvajte ove upute za uporabu jer detaljno prikazuju pripremu i davanje injekcije.
- Primijenite lijek Enbrel samo ako ste pročitali i razumjeli ove upute za uporabu.
- Primijenite lijek Enbrel samo ako Vas je zdravstveni radnik uvježbao za to.
- Vaš uložak za dozator sadrži jednokratnu dozu lijeka Enbrel i mora se koristiti samo u kombinaciji s Vašim SMARTCLIC uređajem.
- Dalje u tekstu ove upute za uporabu uloška za dozator i SMARTCLIC uređaj nazivaju se „uložak“ i „uređaj“.
- Ako Vam je ovo prvi put da koristite svoj uređaj, obavezno slijedite upute za postavljanje u zasebnom korisničkom priručniku. Nećete moći koristiti svoj uređaj dok ne dovršite postavljanje.
- Ne pokušavajte koristiti svoje uloške s nekim drugim uređajem.
- Ne dijelite svoje uloške ili svoj uređaj s drugom osobom.
- Ne tresite svoje uloške ili svoj uređaj koji sadrži uložak.
- **Nemojte** ponovno koristiti svoj uložak ako je kapica igle bila uklonjena.
- Pripazite da ne biste prolili kakvu tekućinu na svoje uloške ili svoj uređaj. Nikad nemojte ispirati ili stavljati svoje uloške ili svoj uređaj pod vodu.
- Upute o pristupanju izbornicima, korištenju uloška za vježbu, napredno korištenje i rješavanje poruka o pogrešci potražite u dodatnom korisničkom priručniku za uređaj.

Čuvanje

- Čuvajte uloške u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C. **Ne** zamrzavajte svoje uloške. **Ne** čuvajte svoje uloške u svom uređaju.
- Čuvajte uloške u njihovoј originalnoj kutiji do korištenja, radi zaštite od direktnе sunčeve svjetlosti.
- Možete čuvati svoje uloške na sobnoj temperaturi do 25 °C najviše 4 tjedna. **Ne** vraćajte ih u hladnjak nakon što su postigli sobnu temperaturu.
- Svoje uloške i svoj uređaj čuvajte izvan pogleda i dohvata djece i adolescenata.
- Potražite informacije o tome kako čuvati i čistiti svoj uređaj u korisničkom priručniku za uređaj.

Pribor koji Vam je potreban

- **Posložite** sljedeći pribor na čistu ravnu površinu:
 - o kutiju lijeka Enbrel koja sadrži uloške,
 - o Vaš SMARTCLIC uređaj,
 - o alkoholne maramice,
 - o čiste komadiće vate ili jastučiće gaze (nije uključeno),
 - o prikladan spremnik za oštре predmete (nije uključeno).
- **Ne** koristite ako je kutija ispala ili je oštećena.
Napomena: Ako nemate sve što Vam je potrebno, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Vaš uređaj:

Više informacija potražite u korisničkom priručniku.

Gornji dio uređaja

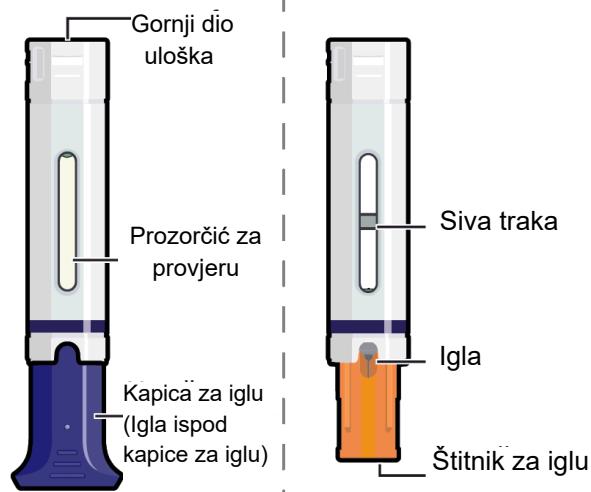


Donji dio uređaja – kraj za ubrizgavanje

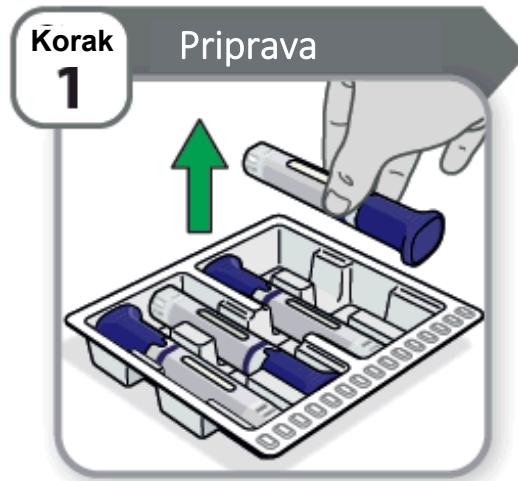
- Vrata za uložak
- Plava strelica koja pokazuje točku ubrizgavanja
- Senzor za kožu

Vaš uložak:

Prije primjene: | Nakon primjene:



Koraci za pripremu



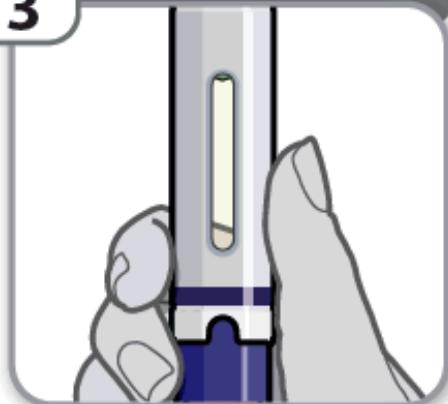
- **Izvadite** 1 uložak iz podloška unutar kutije.
- **Vratite** kutiju i podložak s neiskorištenim ulošcima natrag u hladnjak.
- **Operite** i osušite ruke.
- Za ugodnije ubrizgavanje ostavite Vaš uložak na sobnoj temperaturi otprilike **15 do 30 minuta**, zaklonjen od direktnе sunčeve svjetlosti.
Ne primjenjujte nikakve druge metode zagrijavanja Vašeg uloška.



- **Provjerite** datum isteka roka valjanosti i dozu lijeka otisnutu na naljepnici. **Ne koristite** ako je datum isteka roka valjanosti prošao ili ako je doza drugačija od Vaše propisane doze lijeka.
- **Provjerite** svoj uložak, **ne koristite** ga ako je:
 - o pao, čak i ako ne izgleda oštećeno,
 - o oštećen,
 - o kapica igle labava,
 - o bio zamrznut ili izložen toplini,
 - o bio na sobnoj temperaturi dulje od 4 tjedna,
 - o bio vraćen u hladnjak nakon što je postigao sobnu temperaturu.
- **Ne uklanjajte** kapicu igle dok niste dobili takvu uputu.

Korak 3

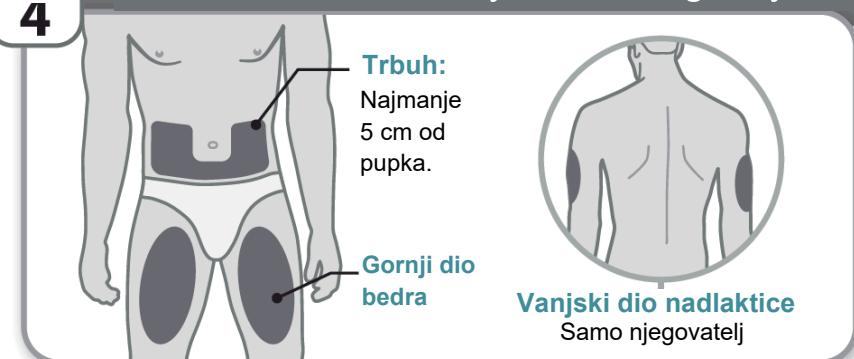
Pregledajte lijek



- **Pregledajte** lijek kroz prozorčić za provjeru. Lijek treba biti bistar ili blago opalescentan, bezbojan do bljedožut ili bljedosmeđ i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina, što je normalno.
- **Nemojte** koristiti lijek ako je promijenio boju, zamućen ili sadrži čestice drugačije od opisanih.
- **Ne tresite** svoj uložak.
Napomena: Ako imate bilo kakvih pitanja o Vašem lijeku, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Korak 4

Odaberite i očistite mjesto za ubrizgavanje



- **Uvijek odaberite** područje na Vašem trbušu, gornjim dijelovima bedara ili vanjskim dijelovima nadlaktica (primjenjuje samo njegovatelj).
- **Odaberite** mjesto za ubrizgavanje koje je barem 3 cm udaljeno od mesta gdje ste zadnji put ubrizgavali lijek i barem 5 cm udaljeno od Vašeg pupka.
- Ne ubrizgavajte lijek na mjestima gdje su kosti blizu površine kože ili mjestima na Vašoj koži koja su raspucala, prekrivena modricama, crvena, bolna (osjetljiva) ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje na mjestima s ožiljcima ili strijama.
- Ne ubrizgavajte kroz svoju odjeću.
Napomena: Ako imate psorijazu, ne ubrizgavajte direktno u bilo kakve uzdignite, zadebljane, crvene ili ljkavke mrlje ili promjene (lezije) na koži.
- **Očistite** mjesto za ubrizgavanje s isporučenom alkoholnom maramicom i **pričekajte da se osuši**.



- **Očistite** kraj za ubrizgavanje na Vašem uređaju pomoću zasebno isporučene alkoholne maramice.
- **Ostavite** kraj za ubrizgavanje da se osuši prije davanja injekcije.

Koraci ubrizgavanja



- **Potisnite** čvrsto svoj uložak čvrsto **ravno** kroz vrata za uložak, bez zavrtanja, sve dok ga više ne možete dalje potiskivati. Vaš uređaj će se upaliti kada ispravno umetnete uložak.
- **Provjerite** prikazuje li zaslon 50 mg i da nije prošao datum isteka roka valjanosti.
Napomena: Vaš uređaj će se isključiti nakon što prođe 90 sekundi bez aktivnosti. Pritisnite i držite tipku za ubrizgavanje kako biste ponovno upalili uređaj.



- **Uklonite** kapicu igle tako da je čvrsto povučete prema dolje.
- **Odložite** kapicu igle u prikladan spremnik za oštре predmete.
- **Ubrizgajte** lijek što je prije moguće nakon uklanjanja kapice igle.
- Ne vraćajte natrag kapicu igle.
Oprez: Ne stavljajte prste u uređaj nakon što ste uklonili kapicu igle kako biste izbjegli ubodne ozljede.
- Napomena:** Ako želite otkazati ubrizgavanje i izbaciti uložak, pritisnite tipku **Otkaži/Izbaci** i držite je pritisnutom 1 sekundu.



- **Postavite** svoj uređaj tako da je **plava strelica** usmjerenja pod kutom od 90 stupnjeva prema mjestu ubrizgavanja.
- **Pobrinite se** da možete vidjeti zaslon na svom uređaju.
- **Nemojte** prstima druge ruke stiskati kožu oko mjesta za ubrizgavanje.
Oprez: Ako Vam uređaj s umetnutim uloškom isklizne iz ruke i padne, izbacite uložak iz uređaja i bacite ga.
Pogledajte stranicu „Otklanjanje poteškoća“ u korisničkom priručniku za uređaj.



- **Pritisnite i držite pritisnutom tipku za ubrizgavanje** kako biste započeli s ubrizgavanjem kada dobijete takvu uputu na zaslonu.

Napomena: Možete pustiti tipku za ubrizgavanje nakon što je započelo ubrizgavanje.



- **Držite** svoj uređaj pritisnut na kožu i čekajte dok se lijek ubrizgava.
 - **Gledajte** zaslon na Vašem uređaju.
 - Ne pomicite, ne naginjite ni ne uklanljajte uređaj s Vaše kože dok ne dobijete takvu uputu na zaslonu.
- Napomena:** Ako uklonite uređaj prije nego dobijete takvu uputu, **ne** vraćajte ga natrag na mjesto za ubrizgavanje ni ne ubrizgovajte drugu dozu. Obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet.



- **Podignite** uređaj s kože **i držite** ga. Vaš uređaj će prikazati da je ubrizgavanje dovršeno.
- **Pričekajte.** Uložak će djelomično biti izbačen iz donjeg dijela Vašeg uređaja. To može trajati do 10 sekundi.
Ne poklapajte donji dio Vašeg uređaja tijekom tog vremena.
Ne stavljajte prste u Vaš uređaj jer će igla biti izložena tijekom tog vremena.
- Ako primijetite mrlju krvi, pritisnite komadić vate ili gazu na mjesto za ubrizgavanje dok ne prestane krvarenje. **Ne** trljajte.



- **Izvucite** uložak u potpunosti van nakon što ga je Vaš uređaj djelomično izbacio.
- **Provjerite** je li se potrošio lijek iz Vašeg uloška i je li siva traka vidljiva u prozorčiću za provjeru. Ako nije, možda niste primili cijelu dozu. Obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet.
- **Nemojte** ponovno koristiti svoj uložak ili ga ponovno umetati u uređaj.
- **Odložite** odmah iskorišteni uložak odmah u prikladan spremnik za oštре predmete, kako Vas je savjetovao zdravstveni radnik ili ljekarnik u skladu s lokalnim zakonima o zdravlju i sigurnosti.

--Kraj uputa za uporabu--

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za etanercept, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o riziku od pojave glomerulonefritisa dostupne iz literature i spontanih prijava tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući neke slučajevi u kojima je između primjene lijeka i nuspojava postojala bliska vremenska povezanost i pozitivan *dechallenge*, PRAC smatra da se ne može isključiti uzročno-posljedična veza između etanercepta i glomerulonefritisa. PRAC je zaključio da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže etanercept.

Nakon ocjene PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan s ukupnim zaključcima i razlozima PRAC-a za preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za etanercept, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) etanercept nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.