

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun flaconcino contiene 25 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai

farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

### Spondiloartrite assiale

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

#### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

### Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni di età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Enbrel è disponibile in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

### Posologia

#### *Artrite Reumatoide*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

#### *Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

#### *Psoriasi a placche*

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a

settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale ed epatica*

Non è necessario alcun adattamento di dosaggio.

#### *Anziani*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Artrite idiopatica giovanile*

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

#### *Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)*

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

### Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea. Enbrel polvere per soluzione deve essere ricostituita in 1 mL di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

##### Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

##### Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

### Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

### Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

### Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all’uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell’ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l’infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c’è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

### Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

#### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

#### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

### Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel.

Il significato clinico di questo è sconosciuto.

## Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

## Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

## Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

## Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

## Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

## Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo

per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

### Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il grado di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

### Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

### Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

#### *Popolazione pediatrica*

#### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'umentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo trattato con l'associazione hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

### Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

### Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

## Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

## Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

#### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
				ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza	Sindrome di Steven Johnson,	Necrolisi tossica epidemica	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
tessuto sottocutaneo			o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, ruzione cutanea psoriasiforme	vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematosocutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

\*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel. In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a

placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (inclusi carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6 dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati, non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, osteomielite, otite peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e accessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4. Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100

pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

#### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

#### *Esami di laboratorio*

Basandosi sui risultati degli studi clinici, normalmente non sono necessari particolari esami di laboratorio in aggiunta ad un'attenta cura e supervisione del paziente da parte del medico.

#### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevate è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

### Popolazione pediatrica

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale

Gli effetti indesiderati gravi riportati, comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea ed esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite giovanile idiopatica di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite

reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

#### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche, è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici controllati randomizzati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriatica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

##### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di

risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, contro meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una relazione dose-risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato distribuito, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-domini riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-domini del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

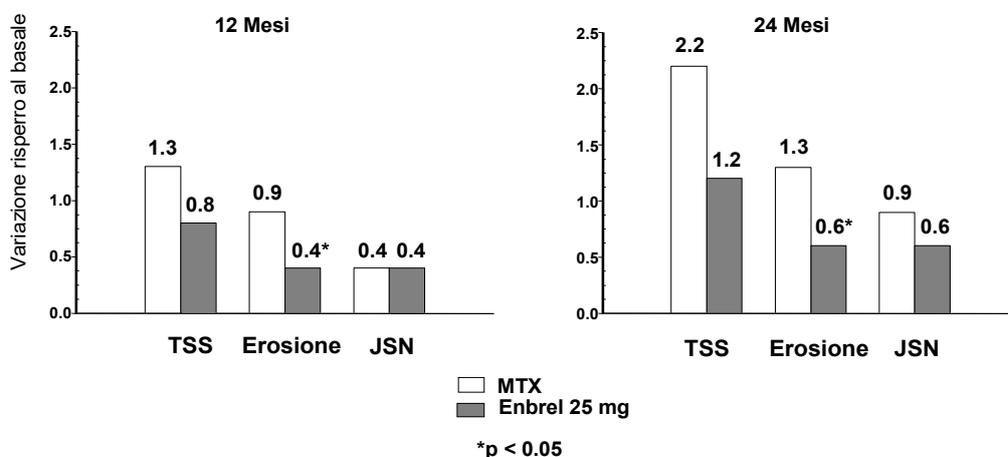
Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da  $< 3$  anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

## Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tabella sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

### Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato	Enbrel	Enbrel + Metotrexato
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)
<b>ACR Risposte <sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,ϕ</sup>
ACR 70	16,7%	22%	39,8% <sup>†,ϕ</sup>
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

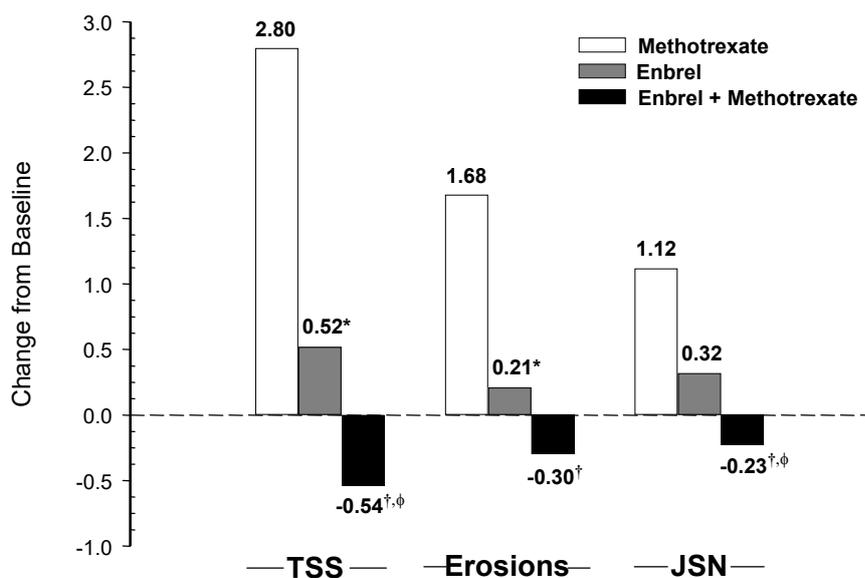
**Risultati sull’Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni**

End Point	Metotrexato	Enbrel	Enbrel + Metotrexato
	(n = 228)	(n = 223)	(n = 231)

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.  
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono significativi.  
c: La remissione è definita come DAS <1.6  
Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel che nel gruppo trattato con metotrexato, mentre la terapia combinata è stata significativamente migliore di entrambe le monoterapie per una lenta progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

**Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)**



Valori di p nei confronti a coppie: \* = p < 0,05 per il confronto di Enbrel vs metotrexato, † = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un’analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS ≤ 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattatati con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%,

50%, e 36%, rispettivamente;  $p < 0,05$ ). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con metotrexato era anche significativa ( $p < 0,05$ ). fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non –progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8<sup>o</sup> settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16<sup>ma</sup> settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

#### *Pazienti adulti con artrite psoriasica*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione  $\geq 2$  cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per  $\geq 2$  mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato  $\leq 25$  mg/settimana. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

#### **Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica in uno Studio Placebo-Controllato**

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 104
<b>ACR 20</b>		
3° Mese	15	59 <sup>b</sup>
6° Mese	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
3° Mese	4	38 <sup>b</sup>
6° Mese	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
3° Mese	0	11 <sup>b</sup>
6° Mese	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
3° Mese	31	72 <sup>b</sup>
6° Mese	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg di Enbrel SC due volte a settimana

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Enbrel è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ( $p < 0.001$ ), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel, rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0.001$ ).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS  $\leq 0,5$ ) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con Enbrel in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente,  $p \leq 0,001$ ). L'effetto di Enbrel sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

VARIAZIONE MEDIA (ES) ANNUALIZZATA DAL BASALE NEL TOTAL SHARP SCORE		
Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = errore standard.

a.  $p = 0,0001$ .

Il trattamento con Enbrel risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di Enbrel in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

#### *Pazienti adulti con spondilite anchilosante*

L'efficacia di Enbrel nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di Enbrel 25 mg due volte la settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con Enbrel. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio  $\geq 30$  su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS  $\geq 30$  per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento  $\geq 20\%$  in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le

risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

<b>Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 <sup>a</sup>
3 mesi	27	60 <sup>a</sup>
6 mesi	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 settimane	7	24 <sup>a</sup>
3 mesi	13	45 <sup>a</sup>
6 mesi	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 settimane	2	12 <sup>b</sup>
3 mesi	7	29 <sup>b</sup>
6 mesi	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0.001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0.002, Enbrel vs. placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al baseline.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni. In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con Enbrel 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

#### *Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica*

##### Studio 1

L'efficacia di Enbrel nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di Enbrel o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

**Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint**

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Enbrel N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , tra Enbrel e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con Enbrel (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel era 4.64 per la SJI (n=154) e 1.40 per la colonna (n=154).

Alla settimana 12, Enbrel ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano Enbrel sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlata alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull'RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Enbrel in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP  $> 3$  mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Enbrel a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e

sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato  $\geq 1$  riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Enbrel.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Enbrel (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1),  $p < 0,0001$ .

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq$  ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq 10\%$ . Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in

trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0.0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2,3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

#### Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----			-----Studio 4-----		
	Placebo n = 166 sett.12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sett.12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 <sup>a</sup>	25 mg Bisett. n = 164 sett. 12	50 mg Bisett. n = 164 sett. 24 <sup>a</sup>		25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0.0001$  rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI  $\geq 150\%$  del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun

evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento. Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all'inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha ottenuto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

#### Popolazione pediatrica

##### *Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ( $< 0,2$  mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle

articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ( $p=0,007$ ). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatriche provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia ( $n=103$ ), di Enbrel con metotrexato ( $n=294$ ) o del metotrexato in monoterapia ( $n=197$ ) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ( $n=127$ ), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere, durante lo studio di estensione, una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, all'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia.

Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

#### *Pazienti pediatrici con psoriasi a placche*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### **Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$  e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$ .

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{max}$  2.4 mg/l vs 2.6 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e 474  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ , rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

### Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

### Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

### Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

#### *Anziani*

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

#### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo (E421)

Saccarosio

Trometamolo

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso, è stata dimostrata per 6 ore a temperature fino a 25°C dopo ricostituzione. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere normalmente più lunghi di 6 ore

a temperature fino a 25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparente (2 mL, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili.

Le confezioni contengono 4 flaconcini di Enbrel ed 8 tamponi con alcol.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

##### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Enbrel viene ricostituito in 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso, e somministrato per via sottocutanea. Enbrel non contiene conservante antibatterico e pertanto le soluzioni preparate con acqua per preparazioni iniettabili, devono essere somministrate prima possibile e comunque entro sei ore dalla ricostituzione.

La soluzione deve essere trasparente da priva di colore a giallo pallido o marrone senza grumi, flocculati o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. Enbrel non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun flaconcino contiene 25 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai

farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

### Spondiloartrite assiale

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

#### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

### Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche.

I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Enbrel è disponibile in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

### Posologia

#### *Artrite Reumatoide*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

#### *Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

#### *Psoriasi a placche*

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg

somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le istruzioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale ed epatica*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

#### *Anziani*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Artrite idiopatica giovanile*

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

#### *Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)*

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

### Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea. Enbrel polvere per soluzione deve essere

ricostituita in 1 mL di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

##### Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

##### Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

### Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

### Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

### Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all’uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio di gomma (chiusura) della siringa del diluente contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando Enbrel è maneggiato da, o somministrato a, persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

## Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

## Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia  $\leq$  18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

## Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio

clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

#### Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

#### Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

#### Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

#### Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

### Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

### Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il grado di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

### Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

### Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

#### *Popolazione pediatrica*

#### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

### Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotressate, digossina o warfarina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

### Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo =

1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

### Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

### Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati,

rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplastica *	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche e (vedere Patologie e della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		pPeggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza	Nuova insorgenza di		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
			cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

\*vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, in basso.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel. In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

##### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Criothidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

#### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

#### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1 000/mm<sup>3</sup>). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epaticielevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

#### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

#### Popolazione pediatrica

##### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile.*

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezioni di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che

hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche.*

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come

l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriatca, due studi negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non-radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

#### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

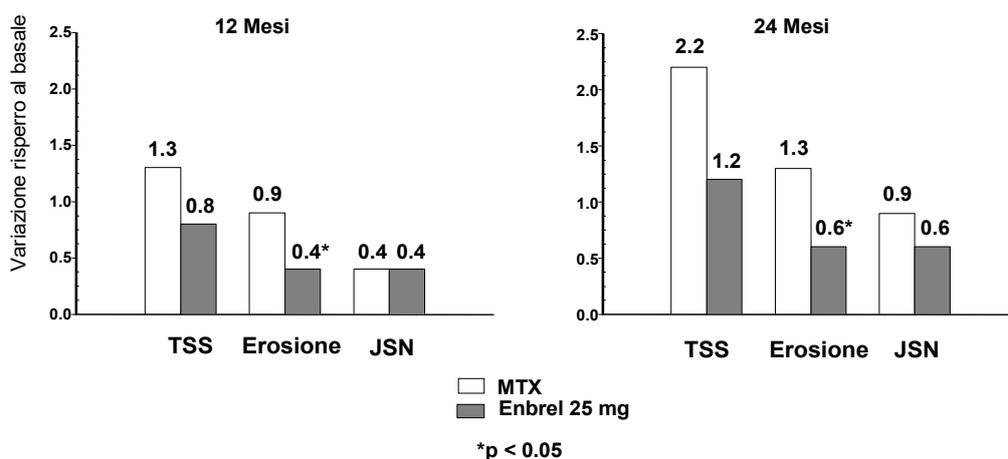
Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti

adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

### Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

**Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni**

<b>End Point</b>	<b>Metotrexato (n = 228)</b>	<b>Enbrel (n = 223)</b>	<b>Enbrel + Metotrexato (n = 231)</b>
<b>ACR Risposte<sup>a</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,ϕ
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

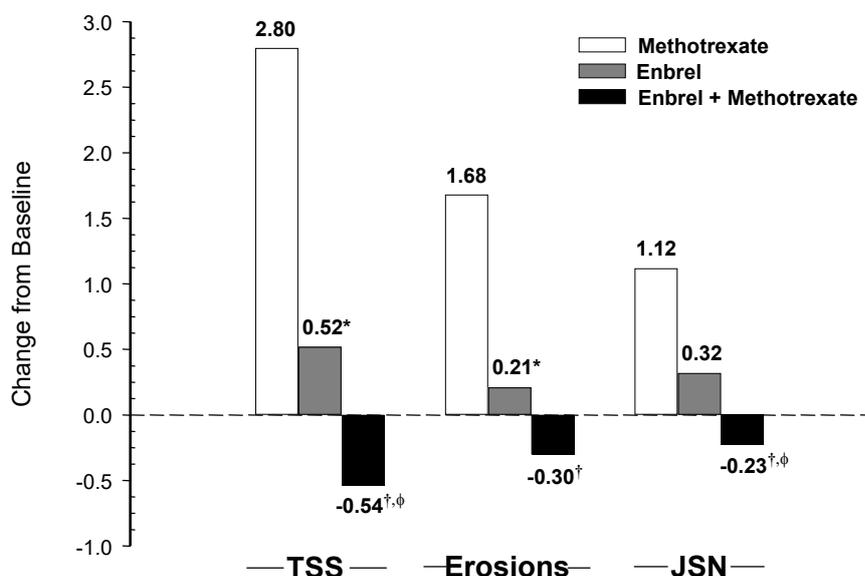
B: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono significativi.

C: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

**Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)**



Valori di p nei confronti a coppie: \* =  $p < 0,05$  per il confronto di Enbrel vs metotrexato, † =  $p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e  $\phi = p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS  $\leq 0,5$ ) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente;  $p < 0,05$ ). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ( $p < 0,05$ ). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8ª settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16ª settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

*Pazienti adulti con artrite psoriasica*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche placche

psoriatriche con un indice di lesione  $\geq 2$  cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per  $\geq 2$  mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato  $\leq 25$  mg/settimana. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate sugli studi di “dose-finding” nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l’Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

**Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica  
in uno Studio Placebo-Controllato**

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 104
<b>ACR 20</b>		
3° Mese	15	59 <sup>b</sup>
6° Mese	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
3° Mese	4	38 <sup>b</sup>
6° Mese	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
3° Mese	0	11 <sup>b</sup>
6° Mese	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
3° Mese	31	72 <sup>b</sup>
6° Mese	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg di Enbrel SC due volte a settimana

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Enbrel è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ( $p < 0.001$ ), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l’indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell’indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel, rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0.001$ ).

I cambiamenti radiografici sono stati valutati nello studio sull’artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al baseline e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un’analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS  $\leq 0,5$ ) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con Enbrel in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente,  $p \leq 0,001$ ). L’effetto di Enbrel sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

VARIAZIONE MEDIA (ES) ANNUALIZZATA DAL BASALE NEL TOTAL SHARP SCORE

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

ES = errore standard.

a. p = 0,0001.

Il trattamento con Enbrel risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di Enbrel in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

*Pazienti adulti con spondilite anchilosante*

L'efficacia di Enbrel nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di Enbrel 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con Enbrel. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio  $\geq 30$  su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS  $\geq 30$  per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento  $\geq 20\%$  in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

<b>Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 <sup>a</sup>
3 mesi	27	60 <sup>a</sup>
6 mesi	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 settimane	7	24 <sup>a</sup>
3 mesi	13	45 <sup>a</sup>
6 mesi	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 settimane	2	12 <sup>b</sup>
3 mesi	7	29 <sup>b</sup>
6 mesi	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0.001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0.002, Enbrel vs. Placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al baseline.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con Enbrel 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

#### *Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica*

##### Studio 1

L'efficacia di Enbrel nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di Enbrel o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

**Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo – Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint**

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Enbrel N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , tra Enbrel e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SI) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con Enbrel (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel era 4.64 per la SJI (n=154) e 1.40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, Enbrel ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano Enbrel sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale

### Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Enbrel in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP  $> 3$  mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Enbrel a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato  $\geq 1$  riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Enbrel.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Enbrel (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1),  $p < 0,0001$ .

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq$  ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq 10\%$ . Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0.0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

#### Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----			-----Studio 4-----		
	Placebo N = 166 sett. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 <sup>a</sup>	25 mg Bisett. n = 164 sett. 12	50 mg Bisett. n = 164 sett. 24 <sup>a</sup>		25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI  $\geq 150\%$  del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,83% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

#### *Popolazione pediatrica*

##### *Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ( $< 0,2$  mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ( $p=0,007$ ).

Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatriche provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia (n=103), di Enbrel con metotrexato (n=294) o del metotrexato in monoterapia (n=197) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto (n=127), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere durante lo studio di estensione una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, l'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

#### *Pazienti pediatriche con psoriasi a placche*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatriche di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I

pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$  e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$ .

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{\text{max}}$  2.4 mg/l vs 2.6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e 474  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ , rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

### Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

### Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

### Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

#### *Anziani*

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo (E421)

Saccarosio

Trometamolo

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a temperature fino a 25°C dopo ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere normalmente più lunghi di 6 ore a temperature fino a 25°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparente (2 mL, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili. Enbrel è dotato di siringhe preriempite che contengono acqua per preparazioni iniettabili. Le siringhe sono di vetro-composto di tipo I. Il cappuccio della siringa contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedere paragrafo 4.4). Le confezioni contengono 4, 8 o 24 flaconcini di Enbrel con 4, 8 o 24 siringhe preriempite di solvente, 4, 8 o 24 aghi, 4, 8 o 24 adattatori per flaconcino ed 8, 16 o 48 tamponi con alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

##### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Enbrel viene ricostituito in 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso, e somministrato per via sottocutanea. Enbrel non contiene conservante antibatterico e pertanto le soluzioni preparate con acqua per preparazioni iniettabili, devono essere somministrate prima possibile e comunque entro sei ore dalla ricostituzione.

La soluzione deve essere trasparente da priva di colore a giallo pallido o marrone chiaro senza grumi, flocculati o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. Enbrel non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

#### Spondiloartrite assiale

##### *Spondilite anchilosante (SA)*

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

##### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

#### Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

#### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Enbrel è disponibile in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

#### Posologia

##### *Artrite Reumatoide*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

##### *Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

#### *Psoriasi a placche*

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale ed epatica*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

##### *Anziani*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

##### *Popolazione pediatrica*

Il dosaggio di Enbrel per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

#### Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

#### Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

## Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febricola) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

## Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

## Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

## Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all’uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

## Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

## Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando Enbrel è maneggiato o somministrato a persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

## Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici. Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

### Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

#### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

#### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici

sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

### Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

### Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

### Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

### Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

### Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

#### Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

#### Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

#### Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

#### Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

## *Popolazione pediatrica*

### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

### Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

## Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

## Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

## Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche e (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcome di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi) *
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche e (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili )</b>
				multipla oppure di situazioni localizzate di demyelinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demyelinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain- Barré, la polineuropatia demyelinizzante e infiammatoria cronica, la polineuropatia demyelinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili )</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, Vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili )</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

\*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel.

In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6 % dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergilloso (vedere paragrafo 4.4).

### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoidale.

### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

## Popolazione pediatrica

### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati, comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezioni di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

#### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

#### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

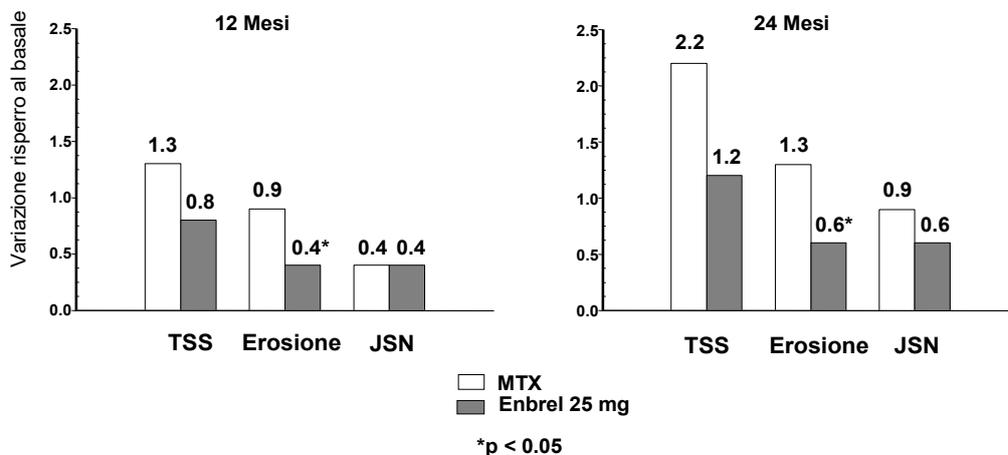
Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

## Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

### Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
<b>ACR Risposte<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

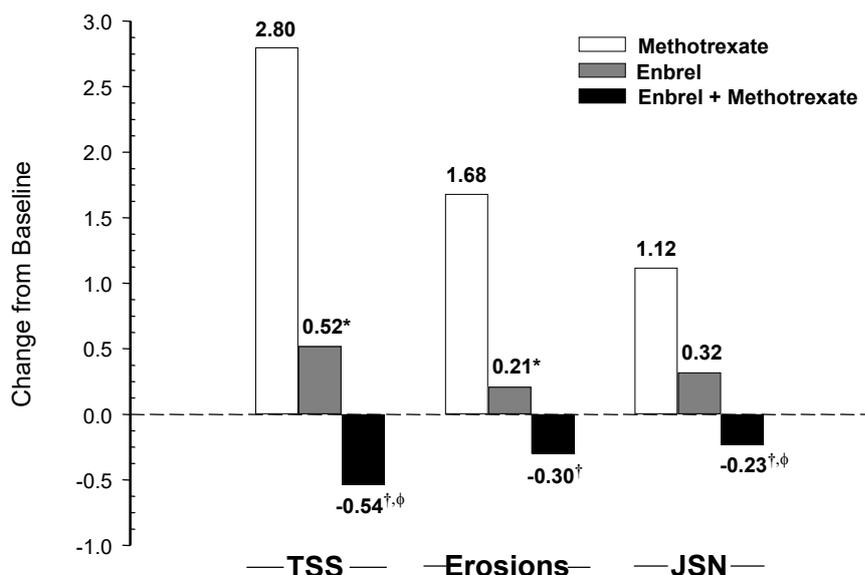
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

c: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † =  $p < 0.05$  per il confronto di Enbrel + metotrexato e vs metotrexato e  $\phi = p < 0.05$  per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

### Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: \* =  $p < 0,05$  per il confronto di Enbrel vs metotrexato, † =  $p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e  $\phi = p < 0,05$  per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS  $\leq 0,5$ ) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente;  $p < 0,05$ ). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ( $p < 0,05$ ). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8ª settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16ª settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

### *Pazienti adulti con artrite psoriasica*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche placche psoriasiche con un indice di lesione  $\geq 2$  cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per  $\geq 2$  mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato  $\leq 25$  mg/settimana. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 104
<b>ACR 20</b>		
3° Mese	15	59 <sup>b</sup>
6° Mese	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
3° Mese	4	38 <sup>b</sup>
6° Mese	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
3° Mese	0	11 <sup>b</sup>
6° Mese	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
3° Mese	31	72 <sup>b</sup>
6° Mese	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg di Enbrel SC due volte a settimana

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Enbrel è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ( $p < 0.001$ ), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel, rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0.001$ ).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la

percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS  $\leq 0,5$ ) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con Enbrel in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente,  $p \leq 0,001$ ). L'effetto di Enbrel sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

VARIAZIONE MEDIA (ES) ANNUALIZZATA DAL BASALE NEL TOTAL SHARP SCORE		
Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = errore standard.

a.  $p = 0,0001$ .

Il trattamento con Enbrel risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di Enbrel in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

#### *Pazienti adulti con spondilite anchilosante*

L'efficacia di Enbrel nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di Enbrel 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti, di cui 203 trattati con Enbrel. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio  $\geq 30$  su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS  $\geq 30$  per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento  $\geq 20\%$  in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

<b>Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
	Percentuale di Pazienti	
Risposta	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 settimane	22	46 <sup>a</sup>
3 mesi	27	60 <sup>a</sup>
6 mesi	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 settimane	7	24 <sup>a</sup>
3 mesi	13	45 <sup>a</sup>
6 mesi	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 settimane	2	12 <sup>b</sup>
3 mesi	7	29 <sup>b</sup>
6 mesi	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0.001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0.002, Enbrel vs. placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con Enbrel 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

#### *Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica*

##### Studio 1

L'efficacia di Enbrel nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di Enbrel o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

**Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint**

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Enbrel N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , tra Enbrel e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SI) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con Enbrel (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel era 4.64 per la SJI (n=154) e 1.40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, Enbrel ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano Enbrel sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

### Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Enbrel in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP  $> 3$  mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Enbrel a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato  $\geq 1$  riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Enbrel.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Enbrel (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1),  $p < 0,0001$ .

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq$  ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq 10\%$ . Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0.0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

#### Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----			-----Studio 4-----		
	Placebo n = 166 sett. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 <sup>a</sup>	25 mg Bisett. n = 164 sett. 12	50 mg Bisett. n = 164 sett. 24 <sup>a</sup>		25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI  $\geq 150\%$  del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.:

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

#### Popolazione pediatrica

##### *Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ( $< 0,2$  mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la

riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ( $p=0,007$ ). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatriche provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia ( $n=103$ ), di Enbrel con metotrexato ( $n=294$ ) o del metotrexato in monoterapia ( $n=197$ ) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ( $n=127$ ), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere durante lo studio di estensione una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, l'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

#### *Pazienti pediatriche con psoriasi a placche*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatriche di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I

pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “clear” or “minimal”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-*static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66$  µg/mL e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6$  µg•ora/mL.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{max}$  2.4 mg/l vs 2.6 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e 474  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ , rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

### Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

### Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

### Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

#### *Anziani*

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio cloruro  
L-arginina cloridrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro trasparente (vetro di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica.

Le confezioni contengono 4, 8, 12 o 24 siringhe preriempite di Enbrel e 4, 8, 12 o 24 tamponi con alcol. La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedere paragrafo 4.4)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro trasparente (vetro di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica.

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 siringhe preriempite di Enbrel e 2, 4 o 12 tamponi con alcol. La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedere paragrafo 4.4)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Enbrel per mono-somministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

EU/1/99/126/026

### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

#### Spondiloartrite assiale

##### *Spondilite anchilosante (SA)*

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

##### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

#### Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1)

#### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni di età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche.

I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

La penna preriempita di Enbrel è disponibile nei dosaggi da 25 mg e 50 mg. Altre presentazioni di Enbrel sono disponibili nei dosaggi da 10 mg, 25 mg e 50 mg.

#### Posologia

##### *Artrite Reumatoide*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg di Enbrel somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

##### *Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

#### *Psoriasi a placche*

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale ed epatica*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

##### *Anziani*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

##### *Popolazione pediatrica*

Il dosaggio di Enbrel per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

#### Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 6.6)..

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, “Istruzioni per l'uso”.

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

#### Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

## Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

## Riattivazione dell’epatite B

È stata riportata riattivazione dell’epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell’epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell’epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l’infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all’infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell’epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell’infezione attiva da HBV per l’intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

## Peggioramento dell’epatite C

È stato riportato un peggioramento dell’epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

## Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all’uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l’uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

## Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un’aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l’uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

## Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando Enbrel è maneggiato o somministrato a persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

## Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

## Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici

sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

#### Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

#### Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

#### Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

#### Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

#### Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

#### Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

#### Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

#### Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

## *Popolazione pediatrica*

### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

### Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

## Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita, nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

## Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

## Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

## Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali

infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

#### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota ((la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema			Trombocitopenia, anemia,	Pancitopenia *	Anemia aplastica *	Istiocitosi ematofagica (sindrome da

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
emolinfopietico			leucopenia, neutropenia			attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, Vvasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore) *	Piressia				

\*vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, in basso.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel. In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

##### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e accessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergilloso (vedere paragrafo 4.4).

#### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la

percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

#### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

#### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

#### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

#### Popolazione pediatrica

##### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile.*

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti

nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

#### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

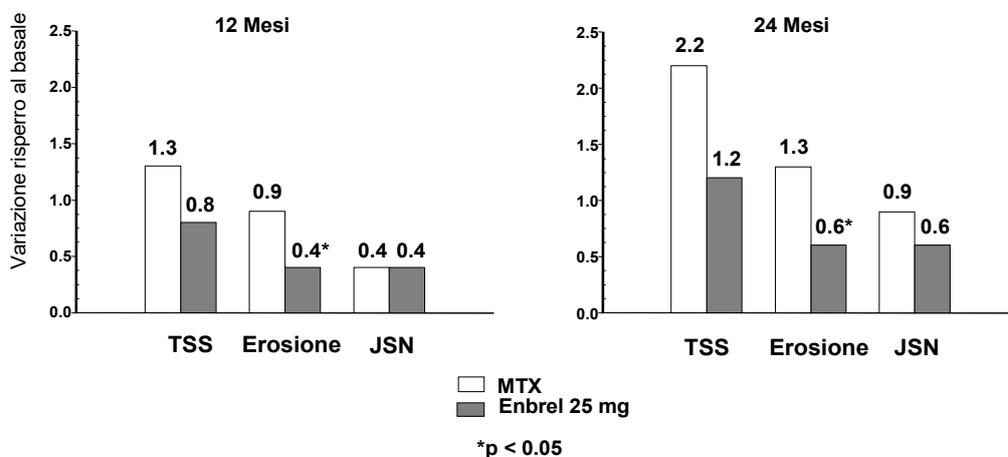
Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

### Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682

pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

**Risultati sull’Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni**

<b>End Point</b>	<b>Metotrexato (n = 228)</b>	<b>Enbrel (n = 223)</b>	<b>Enbrel + Metotrexato (n = 231)</b>
<b>ACR Risposte<sup>a</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

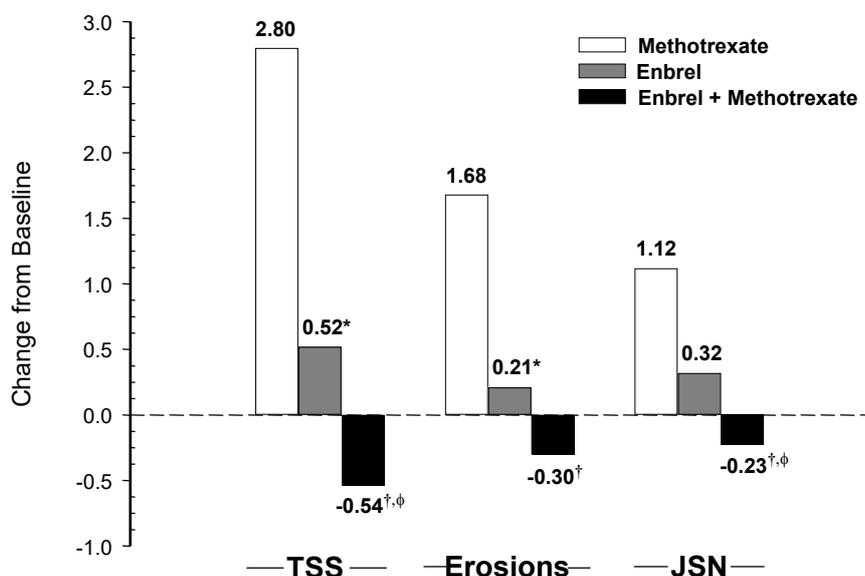
B: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

C: La remissione è definita come DAS <1.6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ϕ = p < 0.05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

**Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)**



Valori di p nei confronti a coppie: \* =  $p < 0,05$  per il confronto di Enbrel vs metotrexato, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e  $\phi$  =  $p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS  $\leq 0,5$ ) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente;  $p < 0,05$ ). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ( $p < 0,05$ ). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8<sup>ma</sup> settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16<sup>ma</sup> settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Un'iniezione singola di 50mg /mL di Enbrel si è dimostrata bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

*Pazienti adulti con artrite psoriasica*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite

poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione  $\geq 2$  cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per  $\geq 2$  mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato  $\leq 25$  mg/settimana. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate sugli studi di “dose-finding” nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l’Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 104
<b>ACR 20</b>		
3° Mese	15	59 <sup>b</sup>
6° Mese	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
3° Mese	4	38 <sup>b</sup>
6° Mese	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
3° Mese	0	11 <sup>b</sup>
6° Mese	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
3° Mese	31	72 <sup>b</sup>
6° Mese	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg di Enbrel SC due volte a settimana

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Enbrel è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ( $p < 0.001$ ), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l’indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell’indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel, rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0.001$ ).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull’artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un’analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS  $\leq 0,5$ ) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con Enbrel in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente,  $p \leq 0,001$ ). L’effetto di Enbrel sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

### VARIAZIONE MEDIA (ES) ANNUALIZZATA DAL BASALE NEL TOTAL SHARP SCORE

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

ES = errore standard.

a. p = 0,0001.

Il trattamento con Enbrel risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di Enbrel in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

#### *Pazienti adulti con spondilite anchilosante*

L'efficacia di Enbrel nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di Enbrel 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti di cui 203 trattati con Enbrel. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio  $\geq 30$  su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS  $\geq 30$  per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento  $\geq 20\%$  in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

<b>Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
	Percentuale di Pazienti	
Risposta	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 settimane	22	46 <sup>a</sup>
3 mesi	27	60 <sup>a</sup>
6 mesi	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 settimane	7	24 <sup>a</sup>
3 mesi	13	45 <sup>a</sup>
6 mesi	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70:</b>		
2 settimane	2	12 <sup>b</sup>
3 mesi	7	29 <sup>b</sup>
6 mesi	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0.001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0.002, Enbrel vs. Placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia.

Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con Enbrel 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

#### *Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica*

##### Studio 1

L'efficacia di Enbrel nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di Enbrel o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

**Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo – Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint**

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Enbrel N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , tra Enbrel e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con Enbrel (n=95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel era 4.64 per la SJI (n=154) e 1.40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, Enbrel ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano Enbrel sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104,8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

### Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Enbrel in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP  $> 3$  mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Enbrel a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel. I pazienti

che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato  $\geq 1$  riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Enbrel.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Enbrel (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1),  $p < 0,0001$ .

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq$  ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq 10\%$ . Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana

per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0.0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

#### Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----				-----Studio 3-----			-----Studio 4-----			
	Placebo N = 166 sett. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg Bisett. n = 162 sett. 12	50 mg Bisett. n = 162 sett. 24 <sup>a</sup>	25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 24 <sup>a</sup>			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI  $\geq 150\%$  del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

#### *Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ( $< 0,2$  mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è

stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ( $p=0,007$ ). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia ( $n=103$ ), di Enbrel con metotrexato ( $n=294$ ) o del metotrexato in monoterapia ( $n=197$ ) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ( $n=127$ ), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere durante lo studio di estensione una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, l'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

### *Pazienti pediatrici con psoriasi a placche*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio Spga  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### **Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
Spga "clear" or "minimal", n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: Spga-*static Physician Global Assessment*.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/mL}$  e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$ .

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{\text{max}}$  2.4 mg/l vs 2.6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316

mg/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e 474  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ , rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

### Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

### Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

### Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di insufficienza epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

#### *Anziani*

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed

adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

#### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio cloruro  
L-arginina cloridrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).  
Non congelare.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola

volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita contiene una siringa preriempita da 25 mg di Enbrel. La siringa all'interno della penna è costituita da vetro trasparente di tipo I con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica. La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Le confezioni contengono 4, 8 o 24 penne preriempite di Enbrel con 4, 8 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita contiene una siringa preriempita da 50 mg di Enbrel. La siringa all'interno della penna è costituita da vetro trasparente di tipo I con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di plastica.

La copertura dell'ago contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 penne preriempite di Enbrel con 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la penna preriempita monouso di Enbrel raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Guardando attraverso la finestra per ispezione, la soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso").

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun flaconcino contiene 10 mg di etanercept. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 10 mg/mL di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

#### Posologia

##### *Popolazioni speciali*

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

La presentazione da 10 mg è per i pazienti pediatrici cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Ogni flaconcino di Enbrel da 10 mg deve essere usato in un'unica occasione per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

#### Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose) o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana, somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

#### *Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)*

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

### Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea. Enbrel polvere per soluzione deve essere ricostituita in 1 mL di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o della programmazione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

## Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

## Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

## Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HbsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e

per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

### Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

### Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio di gomma (chiusura) della siringa del diluente contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando Enbrel è maneggiato da, o somministrato a, persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

### Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

#### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

#### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

#### Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

#### Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/ personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

## Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

## Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti adulti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

## Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

## Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

## Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

## Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

## Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

### *Popolazione pediatrica*

### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo trattato con l'associazione hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

## Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

### Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

### Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere

presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

## Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Popolazione pediatrica*

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti (vedere sotto Effetti indesiderati negli adulti). Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

## Popolazione adulta

### Effetti indesiderati negli adulti

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4),		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
specificati (cisti e polipi compresi)				linfoma, leucemia		paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopatico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia *	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)†
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche e (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi *	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
				polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme,	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

\*vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, in basso.

† Vedere sottoparagrafo “Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile” in alto.

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l’incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel.

In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell’artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (inclusi carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati, non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, osteomielite, otite peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e accessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergilloso (vedere paragrafo 4.4).

### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoidale.

### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47 % (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

### Popolazione pediatrica

Vedere sopra, Riassunto del profilo di sicurezza.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

#### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche, è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da tre studi sull'artrite idiopatica giovanile, uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche, quattro studi negli adulti con artrite reumatoide e quattro

studi negli adulti con psoriasi a placche.

### Popolazione pediatrica

#### Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone (< 0,2 mg/Kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/Kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, venivano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, includendo la conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazione globale del medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) ricevuti il placebo ( $p=0,007$ ). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al 90° giorno e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo, non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ( $n=127$ ), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere durante lo studio di estensione una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, l'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno

riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia (n=103), di Enbrel con metotrexato (n=294) o del metotrexato in monoterapia (n=197) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

**Pazienti pediatrici con psoriasi a placche**

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### **Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA "clear" or "minimal", n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti re-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate

sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

#### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese.

Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

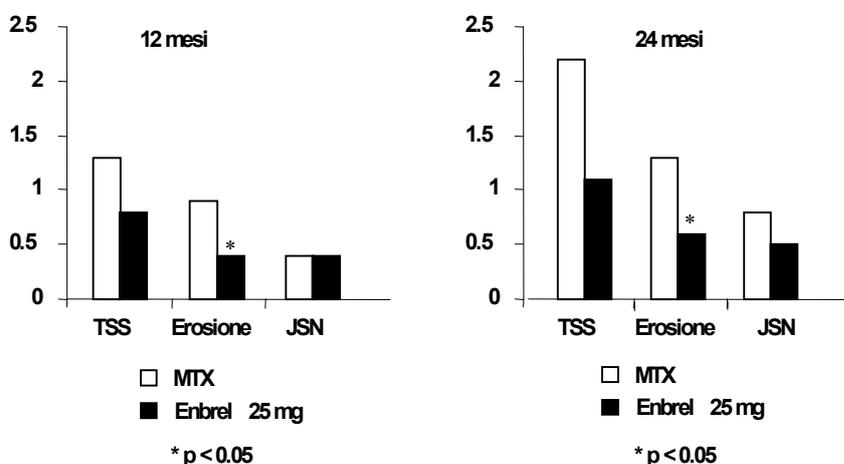
L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN).

Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono

risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

### Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

### Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni

End Point	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
<b>ACR Risposte<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36,4%	43%	63,2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16,7%	22%	39,8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>

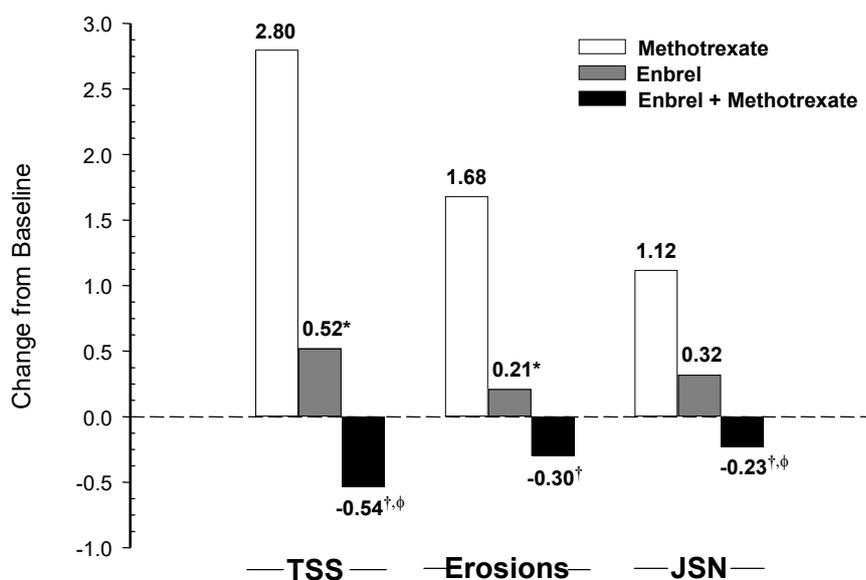
**Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni**

End Point	Metotrexato (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexato (n = 231)
-----------	--------------------------	---------------------	--------------------------------------

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.  
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.  
c: La remissione è definita come DAS <1.6  
Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

**Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)**



Valori di p nei confronti a coppie: \* = p < 0,05 per il confronto di Enbrel vs metotrexato, † = p < 0,05, per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e φ = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS ≤ 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; p<0,05). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa (p<0,05). Fra i pazienti che hanno completato i 24

mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non –progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8° settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla 16<sup>ma</sup> settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che “non hanno risposto a” erano definiti da una risposta insufficiente (PASI<50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati.

L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq$  ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq$  10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0.0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

### Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	-----Studio 2-----					-----Studio 3-----			-----Studio 4-----		
	Placebo n = 166 sett. 12	-----Enbrel----- 25 mg Bisett.      50 mg Bisett. n =    n =    n =    n = 162   162   164   164 sett.   sett.   sett.   sett. 12    24 <sup>a</sup> 12    24 <sup>a</sup>				Placebo n = 193 sett.	-----Enbrel----- 25 mg Bisett.      50 mg Bisett. n = 196    n = 196 sett. 12    sett. 12		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel----- 50 mg Settim.      50 mg Settim. n = 96    n = 90 sett. 12    sett. 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI ≥150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’ inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p<0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo).

Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7 in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi.

L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

### Adulti

#### *Assorbimento*

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66$  µg/mL e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6$  µg•ora/mL.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{max}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466 µg•ora/mL e 474 µg•ora/mL, rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

#### *Distribuzione*

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

#### *Eliminazione*

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide e spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

#### *Linearità*

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Mannitolo (E421)  
Saccarosio  
Trometamolo

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. La stabilità chimico-fisica durante l'impiego, dopo ricostituzione, è stata dimostrata per 6 ore a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.  
Enbrel può essere conservato a temperature fino ad un massimo di 25°C per un singolo periodo di tempo fino a quattro settimane; dopo questo periodo non deve esser posto di nuovo in frigorifero.  
Enbrel deve essere gettato se non viene usato entro le quattro settimane in cui è stato tenuto fuori dal frigorifero.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparente (2 mL, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili.  
Enbrel è fornito in siringhe preriempite che contengono acqua per preparazioni iniettabili. Le siringhe sono di vetro-composto di tipo I. Il cappuccio della siringa contiene gomma naturale essiccata (lattice) (vedere paragrafo 4.4). Le confezioni contengono 4 flaconcini di Enbrel, 4 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Enbrel viene ricostituito in 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso e somministrato per via sottocutanea. La soluzione deve essere trasparente e da priva di colore a giallo pallido o marrone pallido senza grumi, flocculati o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. Enbrel non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMER(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/022

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000  
Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione  
Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene 25 mg di etanercept.

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Artrite reumatoide

Enbrel in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata.

Enbrel può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Enbrel è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Enbrel, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

#### Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

#### Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Enbrel ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

#### Spondiloartrite assiale

##### *Spondilite anchilosante (SA)*

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

##### *Spondiloartrite assiale non radiografica*

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

#### Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti, ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

#### Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

La cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg. Altre formulazioni di Enbrel sono disponibili in dosaggi da 10, 25 e 50 mg.

#### Posologia

##### *Artrite reumatoide*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

##### *Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica*

La dose raccomandata è di 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

#### *Psoriasi a placche*

La dose raccomandata di Enbrel è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Enbrel deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale ed epatica*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

##### *Anziani*

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

##### *Popolazione pediatrica*

Il dosaggio di Enbrel per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita a dosi fisse sia, in alternativa, la cartuccia per dispositivo di somministrazione.

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

### Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Il contenuto totale (0,5 mL per il dosaggio da 25 mg o 1 mL per il dosaggio da 50 mg) della cartuccia per dispositivo di somministrazione deve essere somministrato usando il dispositivo per iniezione SMARTCLIC solo mediante iniezione sottocutanea. I siti di iniezione idonei includono l'addome, la parte alta della coscia e, solo se effettuata dal personale sanitario, l'area esterna della parte alta del braccio.

Enbrel soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione è esclusivamente monouso e da utilizzarsi con il dispositivo SMARTCLIC. Dopo una adeguata formazione sulla tecnica di iniezione, i pazienti possono procedere all'auto-somministrazione dell'iniezione mediante il dispositivo SMARTCLIC con la cartuccia per dispositivo di somministrazione monodose, purché il medico lo ritenga appropriato; se necessario, saranno sottoposti ad adeguato controllo medico. Il medico valuterà con il paziente la formulazione più adatta per l'iniezione.

Per la somministrazione è necessario attenersi alle istruzioni per l'uso riportate alla fine del foglio illustrativo e nel manuale utente fornito con il dispositivo SMARTCLIC (vedere paragrafo 6.6). Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

#### Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In

alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

### Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

### Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

### Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

### Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un' aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Il cappuccio dell'ago della cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene lattice (gomma naturale essiccata) che può causare reazioni di ipersensibilità quando Enbrel è maneggiato o somministrato a persone con sensibilità accertata o presunta al lattice.

La copertura dell'ago della siringa preriempita nella cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene lattice (gomma naturale essiccata). I pazienti o il personale sanitario devono contattare il medico o professionista sanitario prima di usare Enbrel nel caso che la copertura dell'ago venga maneggiata da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.

### Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

### Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

#### *Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)*

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di

linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia  $\leq$  18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

#### *Tumori cutanei*

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

#### Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

#### Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

#### Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti

periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

#### Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. La sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) non è stata stabilita.

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

#### Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

#### Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

#### Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

## Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

### *Popolazione pediatrica*

### Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

## Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

### Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

### Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

## Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

### Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-Paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

### Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere

presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

### Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enbrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

#### Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); molto rare ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></b>	<b>Non comune <math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math></b>	<b>Raro <math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Molto raro <math>&lt; 1/10\ 000</math></b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti,		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e		Riattivazione dell'epatite B, listeria

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune ≥ 1/10</b>	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Non comune ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Raro ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Molto raro &lt; 1/10 000</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
	infezioni della pelle)*			Legionella)*		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Molto raro < 1/10 000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (incluso nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

\*vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate", in basso.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Tumori maligni e disordini linfoproliferativi*

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel. In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici su artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

#### *Reazioni in sede di iniezione*

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate, mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia ha ricevuto preparazioni topiche, come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

### *Infezioni gravi*

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e accessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 anni-paziente. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergilloso (vedere paragrafo 4.4).

### *Autoanticorpi*

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la

percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ( $\geq 1:40$ ) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

#### *Pancitopenia e anemia aplastica*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie polmonari interstiziali*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47% (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

#### *Trattamento contemporaneo con anakinra*

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) ha sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Enzimi epatici elevati*

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

#### *Epatite autoimmune*

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

#### Popolazione pediatrica

##### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati, comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezioni di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato un'infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per anno-paziente), nausea (9%, 1,0 evento per anno-paziente), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per anno-paziente) e vomito (13%, 0,74 eventi per anno-paziente).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m<sup>2</sup> somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), codice ATC: L04AB01

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti

nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubili. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico conferisce una più lunga emivita plasmatica.

### Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione di etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. Etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

### Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi sull'artrite idiopatica giovanile e uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

#### *Pazienti adulti con artrite reumatoide*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi;  $p < 0,01$  Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una relazione dose-risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-domini riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i

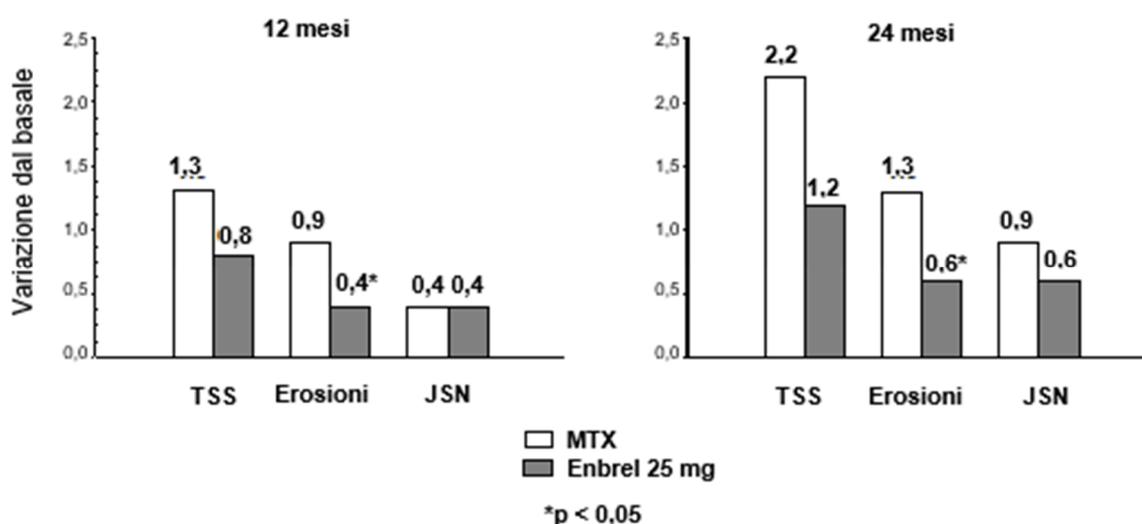
sotto-domini del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione.

L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via s.c. due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

### Progressione Radiografica: confronto di Enbrel vs Metotrexato (MTX) in Pazienti con Artrite Reumatoide della Durata < 3 Anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane, significativamente maggiore rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tabella sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

**Risultati sull'Efficacia Clinica a 12 Mesi: Confronto Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni**

<b>Endpoint</b>	<b>Metotrexato (n = 228)</b>	<b>Enbrel (n = 223)</b>	<b>Enbrel + Metotrexato (n = 231)</b>
<b>Risposte ACR<sup>a</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Punteggio basale <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remissione <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

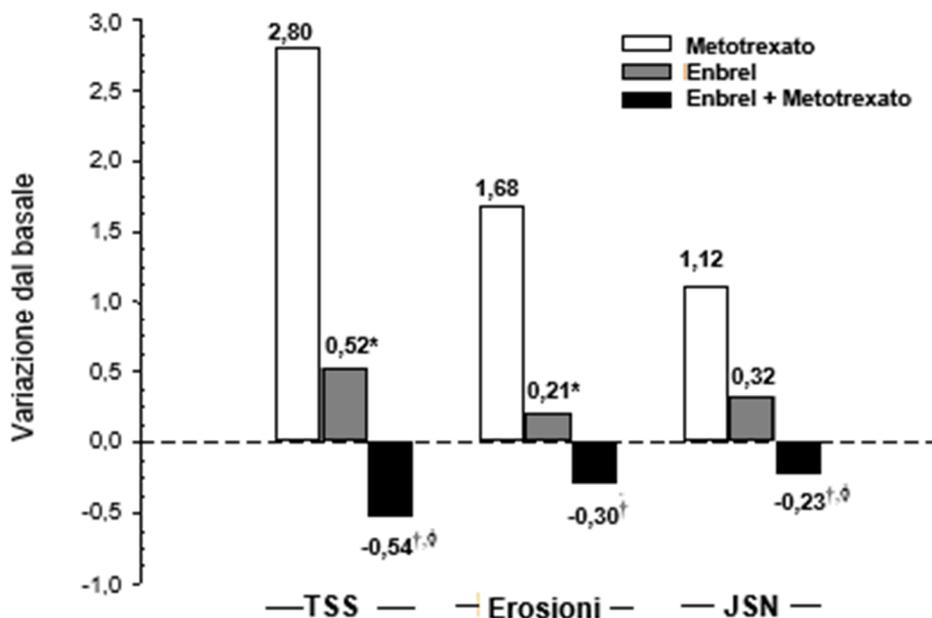
B: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

C: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato e vs metotrexato e ϕ = p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

**Progressione Radiografica: Confronto tra Enbrel vs Metotrexato vs Enbrel in Associazione con Metotrexato in Pazienti con Artrite Reumatoide da un Periodo Compreso tra i 6 Mesi e i 20 Anni (Risultati a 12 Mesi)**



Valori di p nei confronti a coppie: \* =  $p < 0,05$  per il confronto di Enbrel vs metotrexato, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$ , per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e  $\phi$  =  $p < 0,05$  per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS  $\leq 0,5$ ) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50% e 36%, rispettivamente;  $p < 0,05$ ). Anche la differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era significativa ( $p < 0,05$ ). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70% e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8<sup>a</sup> settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'Artrite reumatoide; i dati alla 16<sup>a</sup> settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Enbrel somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee di 25 mg/mL.

*Pazienti adulti con artrite psoriasica*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti)

in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche placche psoriasiche con un indice di lesione  $\geq 2$  cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%) e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per  $\geq 2$  mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato  $\leq 25$  mg/settimana. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate sugli studi di “dose-finding” nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate s.c. due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l’Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

<b>Risposte dei Pazienti Affetti da Artrite Psoriasica in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Mese 3	15	59 <sup>b</sup>
Mese 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Mese 3	4	38 <sup>b</sup>
Mese 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Mese 3	0	11 <sup>b</sup>
Mese 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>		
Mese 3	31	72 <sup>b</sup>
Mese 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg di Enbrel s.c. due volte a settimana

b:  $p < 0,001$ , Enbrel vs placebo

c:  $p < 0,01$ , Enbrel vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Enbrel è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ( $p < 0,001$ ) e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l’indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell’indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel, rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0,001$ ).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull’artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un’analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS  $\leq 0,5$ ) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con Enbrel in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente,  $p \leq 0,001$ ). L’effetto di Enbrel sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

### Variazione Media (ES) Annualizzata dal Basale nel Total Sharp Score

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

ES = errore standard.

a. p = 0,0001.

Il trattamento con Enbrel risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di Enbrel in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati. Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. Evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

#### *Pazienti adulti con spondilite anchilosante*

L'efficacia di Enbrel nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio cieco, che hanno confrontato la somministrazione di Enbrel 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti, di cui 203 trattati con Enbrel. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio  $\geq 30$  su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS  $\geq 30$  per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di Enbrel (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento  $\geq 20\%$  in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel quarto dominio. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

<b>Risposte in Pazienti con Spondilite Anchilosante in uno Studio Placebo-Controllato</b>		
Risposta	Percentuale di Pazienti	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 settimane	22	46 <sup>a</sup>
3 mesi	27	60 <sup>a</sup>
6 mesi	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 settimane	7	24 <sup>a</sup>
3 mesi	13	45 <sup>a</sup>
6 mesi	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70:</b>		
2 settimane	2	12 <sup>b</sup>
3 mesi	7	29 <sup>b</sup>
6 mesi	5	28 <sup>b</sup>
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con Enbrel 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del regime di dosaggio da 50 mg una volta a settimana e da 25 mg due volte a settimana erano simili.

#### *Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica*

##### Studio 1

L'efficacia di Enbrel nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di Enbrel o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al basale e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con Enbrel ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

**Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo – Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint**

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Enbrel N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , tra Enbrel e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con Enbrel (n=95) rispetto a 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al basale nel punteggio SPARCC in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano Enbrel era 4,64 per la SJI (n=153) e 1,40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, Enbrel ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano Enbrel sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull'RX spinale secondo il New York Radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Enbrel in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come proteina C-reattiva (CRP) secondo ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP  $> 3$  mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Enbrel a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella fase di interruzione di 40 settimane della parte 2, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come una velocità di eritrosedimentazione (ESR) ASDAS pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato  $\geq 1$  riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Enbrel.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Enbrel.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti della parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Enbrel (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1),  $p < 0,0001$ .

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Enbrel a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

#### *Pazienti adulti con psoriasi a placche*

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI  $< 50$  o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12<sup>a</sup> settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età  $\geq 18$  anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea  $\geq 10\%$ . Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel ( $n=57$ ) o di placebo ( $n= 55$ ) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

**Risposte dei Pazienti con Psoriasi negli Studi 2, 3 e 4**

Risposta (%)	-----Studio 2-----				-----Studio 3-----			-----Studio 4-----			
	Placebo N = 166 sett. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg Bisett. n = 16 sett.	50 mg Bisett. n = 16 sett.	25 mg Bisett. n = 196 sett. 12	50 mg Bisett. n = 196 sett. 12		50 mg Settim. n = 96 sett. 12	50 mg Settim. n = 90 sett. 24 <sup>a</sup>			
PASI 50	14	58 *	70	74 *	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34 *	44	49 *	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , “clear” o “almost clear”	5	34 *	39	49 *	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica con il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI  $\geq 150\%$  del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana ha mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno

ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

#### *Anticorpi anti Enbrel*

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7% in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

#### Popolazione pediatrica

##### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ( $< 0,2$  mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 erano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento  $\geq 30\%$  in almeno tre di sei e un peggioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento  $\geq 30\%$  in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo (p=0,007). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato  $\geq 116$  giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia (n=103), di Enbrel con metotrexato (n=294) o del metotrexato in monoterapia (n=197) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto (n=127), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente Enbrel, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con Enbrel dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto Enbrel (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente Enbrel potevano accedere durante lo studio di estensione una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, l'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento  $\geq 30\%$  in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento  $\geq 30\%$  in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Enbrel è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA  $\geq 3$ , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI  $\geq 12$ ). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

#### **Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA "clear" o "minimal", n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a.  $p < 0,0001$  rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

### Assorbimento

Etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/mL}$  e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$ .

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs

316 mg/h/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e 474  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ , rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N = 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

### Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale di etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

### Eliminazione

Etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

### Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

#### *Anziani*

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

### Popolazione pediatrica

#### *Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile*

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età) avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età)

avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

#### *Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche*

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48. Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana). Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose limitante o specifica organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limitante o specifica organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio cloruro  
L-arginina cloridrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato.

Tenere le cartucce per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### 25 mg di soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Cartuccia per dispositivo di somministrazione con siringa preriempita di Enbrel 25 mg integrata. La siringa preriempita integrata nella cartuccia per dispositivo di somministrazione è fatta di vetro trasparente di tipo 1 con un ago presaldato da 27 gauge in acciaio inossidabile, copertura dell'ago rigida e un tappo in gomma. La copertura dell'ago rigida della siringa preriempita contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Le confezioni contengono 4, 8 o 24 cartucce per dispositivo di somministrazione di Enbrel con 8, 16 o 48 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 50 mg di soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Cartuccia per dispositivo di somministrazione con siringa preriempita di Enbrel 50 mg integrata. La siringa preriempita integrata nella cartuccia per dispositivo di somministrazione è fatta di vetro trasparente di tipo 1 con un ago presaldato da 27 gauge in acciaio inossidabile, copertura dell'ago rigida e un tappo in gomma. La copertura dell'ago rigida della siringa preriempita contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). Vedere paragrafo 4.4.

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 cartucce per dispositivo di somministrazione di Enbrel con 4, 8 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la cartuccia per dispositivo di somministrazione raggiunga la temperatura ambiente. Guardando attraverso la finestra per ispezione, la soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione della cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel sono fornite nel foglio illustrativo e nel manuale utente in dotazione con il dispositivo SMARTCLIC.

Questo medicinale (cartuccia per dispositivo di somministrazione) è esclusivamente monouso e da utilizzarsi con il dispositivo SMARTCLIC.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data del rinnovo più recente: 26 novembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 V8F8  
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di etanercept in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione

in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Lo scopo del programma educativo è ridurre il rischio di infezioni gravi e di insufficienza cardiaca congestizia e garantire la tracciabilità del medicinale etanercept.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato etanercept, tutti i medici che potrebbero prescrivere etanercept e tutti i pazienti che potrebbero utilizzare etanercept abbiano accesso a/o che vengano forniti loro i seguenti materiali educativi:

- Scheda per il paziente
  - Le schede per il paziente vengono fornite ai medici prescrittori di etanercept affinché le distribuiscano ai pazienti che ricevono etanercept. Questa scheda contiene le seguenti informazioni importanti sulla sicurezza dei pazienti:
    - Il trattamento con etanercept può aumentare il rischio di infezione e di insufficienza cardiaca congestizia negli adulti
    - Segni o sintomi di questi problemi di sicurezza e quando rivolgersi a un medico
    - Istruzioni per registrare il nome commerciale e il numero di lotto del farmaco per garantire la tracciabilità
    - Informazioni dettagliate su come contattare il medico prescrittore di etanercept

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – SCATOLA  
DI CARTONE EU/1/99/126/002**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino di Enbrel contiene 25 mg di etanercept

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
Polvere: Mannitolo, saccarosio e trometamolo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile  
4 flaconcini di polvere  
8 tamponi imbevuti di alcol

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Dopo aver preparato la soluzione di Enbrel, si raccomanda l'uso immediato (fino ad un massimo di 6 ore).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per la somministrazione di Enbrel servono inoltre 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili ed una siringa

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO - EU/1/99/126/002**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA DEL VASSOIO - EU/1/99/126/002**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
etanercept

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE EU/1/99/126/003-005**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino di Enbrel contiene 25 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
Polvere: Mannitolo, Saccarosio e Trometamolo  
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 flaconcini di polvere  
4 siringhe pre-riempite di solvente da 1 mL  
4 aghi di acciaio inossidabile per iniezione  
4 adattatori per flaconcino  
8 tamponi imbevuti di alcol

8 flaconcini polvere  
8 siringhe pre-riempite di solvente da 1 mL  
8 aghi di acciaio inossidabile per iniezione  
8 adattatori per flaconcino  
16 tamponi imbevuti di alcol

24 flaconcini di polvere  
24 siringhe pre-riempite di solvente da 1 mL  
24 aghi di acciaio inossidabile per iniezione  
24 adattatori per flaconcino  
48 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Dopo aver preparato la soluzione di Enbrel, si raccomanda l'uso immediato (fino ad un massimo di 6 ore).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/003 4 flaconcini  
EU/1/99/126/004 8 flaconcini  
EU/1/99/126/005 24 flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO - EU/1/99/126/003-005**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA - EU/1/99/126/003-005**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Enbrel  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA DEL VASSOIO - EU/1/99/126/003-005**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile  
etanercept

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - EU/1/99/126/013-015,  
EU/1/99/126/026 (Siringa preriempita da 25 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita di Enbrel contiene 25 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato  
dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite  
4 tamponi imbevuti di alcol

8 siringhe preriempite  
8 tamponi imbevuti di alcol

12 siringhe preriempite  
12 tamponi imbevuti di alcol

24 siringhe preriempite  
24 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver  
preso il prodotto dal frigorifero).  
Iniettare lentamente, con un angolo dai 45° ai 90° rispetto alla pelle.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/013 4 siringhe preriempite  
EU/1/99/126/014 8 siringhe preriempite  
EU/1/99/126/015 24 siringhe preriempite  
EU/1/99/126/026 12 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026  
(Siringa preriempita da 25 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

25 mg/0,5mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - EU/1/99/126/016-018 (Siringa preriempita da 50 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita di Enbrel contiene 50 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 siringhe preriempite  
2 tamponi imbevuti di alcol

4 siringhe preriempite  
4 tamponi imbevuti di alcol

12 siringhe preriempite  
12 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).  
Iniettare lentamente, con un angolo dai 45° ai 90° rispetto alla pelle.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/016 2 siringhe preriempite  
EU/1/99/126/017 4 siringhe preriempite  
EU/1/99/126/018 12 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA – EU/1/99/126/016-018 (Siringa preriempita  
da 50 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile.  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mg/1 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - EU/1/99/126/019-021 (Penna  
preriempta da 50mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempta  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempta di Enbrel contiene 50 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato  
dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempta (MYCLIC)

2 penne preriempte MYCLIC  
2 tamponi imbevuti di alcol

4 penne preriempte MYCLIC  
4 tamponi imbevuti di alcol

12 penne preriempte MYCLIC  
12 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver  
preso il prodotto dal frigorifero).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/019 2 penne preriempite  
EU/1/99/126/020 4 penne preriempite  
EU/1/99/126/021 12 penne preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA – EU/1/99/126/019-021 (Penna preriempita da  
50 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mg/1 mL

**6. ALTRO**

MYCLIC

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - EU/1/99/126/022 (Per uso pediatrico)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino di Enbrel contiene 10 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
Polvere: Mannitolo, Saccarosio e Trometamolo  
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

4 flaconcini di polvere  
4 siringhe pre-riempite di solvente da 1 mL  
4 aghi di acciaio inossidabile per iniezione  
4 adattatori per flaconcino  
8 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

Il flaconcino da 10 mg è per bambini cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Seguire le istruzioni del medico.

Ogni flaconcino deve essere utilizzato solo come dose singola per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Per i dettagli su condizioni di conservazione alternative, vedere il foglio illustrativo.

Dopo aver preparato la soluzione di Enbrel, si raccomanda l'uso immediato (entro un massimo di 6 ore).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/022

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO - EU/1/99/126/022 (Per uso pediatrico)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 10 mg polvere per soluzione iniettabile  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA - EU/1/99/126/022 (Per uso pediatrico)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per Enbrel  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**ETICHETTA DEL VASSOIO - EU/1/99/126/022 (Per uso pediatrico)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DEL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO - EU/1/99/126/023-025 (Penna  
preriempta da 25 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempta  
etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempta di Enbrel contiene 25 mg di etanercept

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato  
dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in penna preriempta (MYCLIC)

4 penne preriempte MYCLIC  
4 tamponi imbevuti di alcol

8 penne preriempte MYCLIC  
8 tamponi imbevuti di alcol

24 penne preriempte MYCLIC  
24 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver  
preso il prodotto dal frigorifero).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/023 4 penne preriempite  
EU/1/99/126/024 8 penne preriempite  
EU/1/99/126/025 24 penne preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA – EU/1/99/126/023-025 (Penna preriempita da  
25 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

25 mg/0,5 mL

**6. ALTRO**

MYCLIC

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE - EU/1/99/126/027-029 (Cartuccia per dispositivo di somministrazione da 25 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel contiene 25 mg di etanercept.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

4 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC  
8 tamponi imbevuti di alcol

8 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC  
16 tamponi imbevuti di alcol

24 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC  
48 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le cartucce per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/027 4 cartucce per dispositivo di somministrazione  
EU/1/99/126/028 8 cartucce per dispositivo di somministrazione  
EU/1/99/126/029 24 cartucce per dispositivo di somministrazione

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA DI CARTONE - EU/1/99/126/030-032 (Cartuccia per dispositivo di somministrazione da 50 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione etanercept

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione di Enbrel contiene 50 mg di etanercept.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gli altri eccipienti di Enbrel sono:  
saccarosio, sodio cloruro, l-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

2 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC

4 tamponi imbevuti di alcol

4 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC

8 tamponi imbevuti di alcol

12 cartucce per dispositivo di somministrazione monouso da utilizzarsi esclusivamente nel dispositivo SMARTCLIC

24 tamponi imbevuti di alcol

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.

Consigli per l'iniezione:  
Iniettare la soluzione dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente (dai 15 ai 30 minuti dopo aver preso il prodotto dal frigorifero).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le cartucce per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/126/XXX 2 cartucce per dispositivo di somministrazione  
EU/1/99/126/XXX 4 cartucce per dispositivo di somministrazione  
EU/1/99/126/XXX 12 cartucce per dispositivo di somministrazione

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA CARTUCCIA PER DISPOSITIVO DI SOMMINISTRAZIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile  
Enbrel 50 mg soluzione iniettabile  
etanercept  
uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL  
1 mL

**6. ALTRO**

Estremità dell'ago

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Enbrel 25 mg polvere per soluzione iniettabile etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale biologico ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale grave**, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:

- Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
- Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante, il medico potrebbe voler controllare il vostro trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore.

Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.

- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel.  
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.  
Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.  
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.  
Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## Gravidanza e allattamento

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla

nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)**

##### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

##### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 2 volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

### **Modo e via di somministrazione:**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea)

Enbrel può essere assunto con o senza cibo o bevande.

La polvere deve essere disciolta prima dell'uso. **Istruzioni dettagliate su come preparare ed iniettare Enbrel sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso"**. Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o farmacista (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia a usandolo troppo frequentemente). Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se è vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

## Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici del sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del

sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune), disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).

- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Enbrel**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Prima di preparare la soluzione di Enbrel, il medicinale può essere conservato fuori dal frigo ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Dopo aver preparato la soluzione di Enbrel è raccomandato l'uso immediato. Tuttavia la soluzione può essere utilizzata entro 6 ore se conservata ad una temperatura massima di 25°C.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o se contiene delle particelle. La soluzione deve apparire limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun grumo, flocculo o particella.

Eliminare attentamente ogni soluzione di Enbrel che non sia stata iniettata entro le 6 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Enbrel**

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni flaconcino di Enbrel 25 mg contiene 25 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono:

Polvere: Mannitolo (E421), saccarosio e trometamolo

### **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel 25 mg viene fornito sotto forma di polvere bianca per soluzione iniettabile (polvere per iniezione). Ogni confezione contiene 4 flaconcini monodose e 8 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**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

## Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

### 7. Istruzioni per l'uso

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto-paragrafi:

- a. **Introduzione**
- b. **Preparazione dell'iniezione**
- c. **Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione**
- d. **Aggiunta dell'acqua per preparazioni iniettabili**
- e. **Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino**
- f. **Scegliere un sito per l'iniezione**
- g. **Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel**
- h. **Smaltimento del materiale**

#### a. **Introduzione**

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare Enbrel. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico oppure dall'infermiere sulla tecnica di auto-iniezione o su come somministrare un'iniezione ad un bambino. Non tenti di somministrare una iniezione, finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

Questa iniezione non deve essere miscelata con alcun altro medicinale.

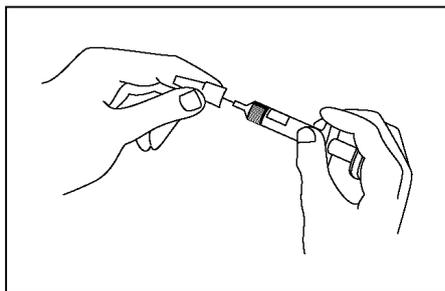
#### b. **Preparazione dell'iniezione**

- Lavare accuratamente le mani.
- Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
- Togliere il flaconcino di ENBREL dal frigorifero e metterlo su una superficie piana.
- Avrà anche bisogno dei seguenti materiali:
  - una siringa sterile e aghi sterili di dimensioni 25x16 mm o similari
  - un flaconcino o una fiala di acqua per preparazioni iniettabili
  - 2 tamponi con alcol
- Controllare la data di scadenza sia del flaconcino di ENBREL sia dell'acqua per preparazioni iniettabili. Essi non devono essere utilizzati dopo il mese e l'anno indicati.

#### c. **Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione**

- Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino di Enbrel. **NON** rimuovere il tappo grigio o l'anello di alluminio intorno al collo del flaconcino.
- Utilizzare un nuovo tampone con alcol per pulire il tappo grigio sul flaconcino di Enbrel. Dopo la pulizia, non toccare con le mani il tappo grigio.
- Controllare che l'ago sia inserito sulla siringa, se non è sicuro di saper inserire l'ago chiedi al medico o a un infermiere.
- Rimuovere il cappuccio dell'ago della siringa tirandolo con fermezza avendo cura di non toccare l'ago o permettere che l'ago tocchi qualsiasi superficie (vedere Figura 1). Fare attenzione a non curvare o torcere il cappuccio per evitare di danneggiare l'ago.

Figura 1



- Controllare che la siringa contenga 1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.
- Se non è sicuro di come riempire la siringa, chiedi al medico o a un infermiere.
- Si assicuri che la siringa non contenga nessuna bolla d'aria.
- Con il flaconcino di ENBREL posto diritto su una superficie piana, per esempio un tavolo, inserire l'ago della siringa perpendicolarmente attraverso l'anello centrale del tappo grigio del flaconcino (vedere Figura 2). Se l'ago è allineato correttamente, si avvertirà una leggera resistenza e quindi un "pop" che indica che l'ago è passato attraverso il centro del tappo. Guardare la punta dell'ago attraverso la fessura del tappo (vedere Figura 3). Se l'ago non è allineato correttamente, si avvertirà una resistenza costante mentre esso passa attraverso il tappo, senza alcun "pop". Inserire l'ago senza inclinarlo; ciò potrebbe causare la curvatura dell'ago e/o ostacolare la corretta introduzione del solvente nel flaconcino (vedere Figura 4).

Figura 2

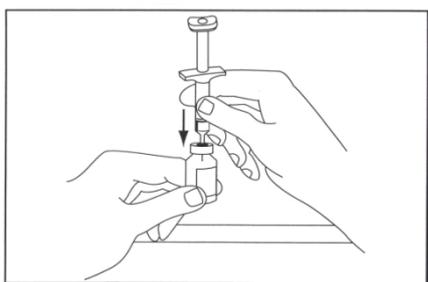


Figura 3

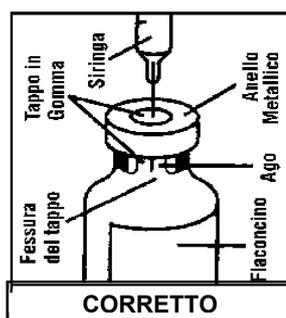
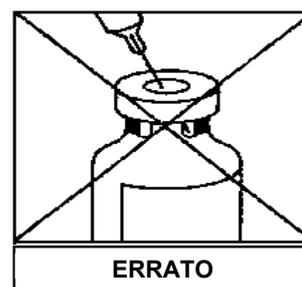


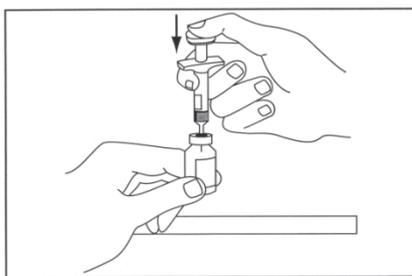
Figura 4



**d. Aggiunta dell'acqua per preparazioni iniettabili**

- Spingere lo stantuffo **MOLTO LENTAMENTE** fino a che tutta l'acqua per preparazioni iniettabili non sia passata nel flaconcino. Ciò aiuterà a ridurre la formazione di schiuma (numerose bolle) (vedere Figura 5).

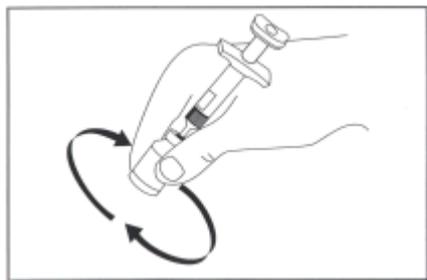
Figura 5



- Lasciare la siringa in loco. Per dissolvere la polvere, muovere delicatamente, per alcune volte, con movimenti circolari, il flaconcino (vedere Figura 6). **NON** agitare il flaconcino. Attendere finché tutta la polvere non sia dissolta (di solito meno di 10 minuti). La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun frammento, fiocco o

particella. Una certa quantità di schiuma bianca potrebbe rimanere nel flaconcino - ciò è normale. **NON** usare Enbrel se tutta la polvere nel flaconcino non si scioglie nell'arco di 10 minuti. Ricominciare con un nuovo flaconcino di ENBREL, nuova acqua per preparazioni iniettabili, una nuova siringa, ago e tamponi.

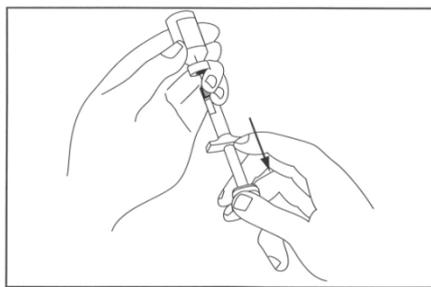
Figura 6



#### e **Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino**

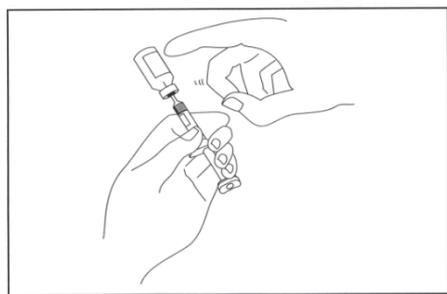
- Con l'ago ancora nel flaconcino, tenere il flaconcino capovolto all'altezza degli occhi. Tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il liquido nella siringa (vedere Figura 7). Non appena il livello del liquido nel flaconcino si abbassa, potrebbe essere necessario ritirare parzialmente l'ago per mantenerne la punta nel liquido. Per i pazienti adulti, prelevare l'intero volume. Per i bambini, prelevare solo la porzione di liquido come prescritto dal medico del bambino.

Figura 7



- Con l'ago ancora inserito nel flaconcino, controllare se nella siringa ci sono bolle d'aria. Battere delicatamente la siringa in modo da far salire le bolle d'aria all'inizio della siringa, vicino l'ago (vedere Figura 8). Premere lo stantuffo lentamente per spingere le bolle d'aria dalla siringa al flaconcino. Se durante questa operazione del liquido viene accidentalmente rimandato nel flaconcino, tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare nuovamente il liquido nella siringa.

Figura 8



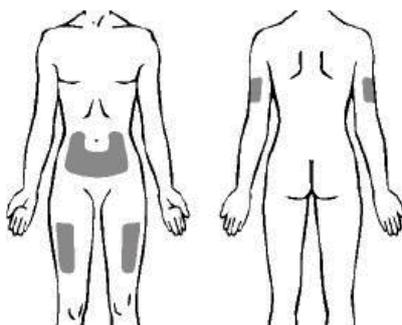
- Estrarre completamente l'ago dal flaconcino. Di nuovo, non toccare l'ago ed evitare che questo tocchi qualsiasi superficie.

*(Nota: Dopo aver completato questi passaggi, una piccola quantità di liquido può rimanere nel flaconcino. Ciò è normale).*

#### f. Scegliere un sito per l'iniezione

- I tre siti d'iniezione consigliati per Enbrel includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 9). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 9

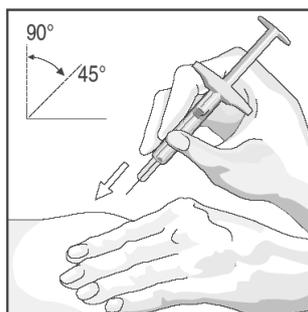


- Deve essere utilizzato, per ogni nuova iniezione, un sito differente. Ogni nuova iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa od indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
- Se lei o il bambino siete affetti da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle (“lesioni cutanee da psoriasi”).

#### g. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel

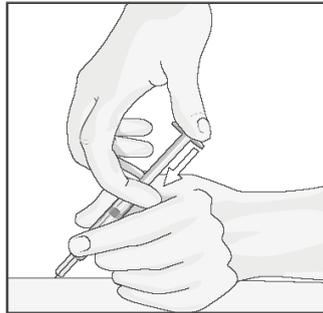
- Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato Enbrel, con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
- Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita
- Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 10). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per lei o il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 10



- Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 11).

Figura 11



- Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle prestando attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.
- Premere un tampone di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento. **NON** strofinare il sito di iniezione. Un bendaggio è facoltativo.

#### **h. Smaltimento del materiale**

- La siringa e l'ago non devono **MAI** essere riutilizzati. Non richiudere **mai** l'ago. Smaltire l'ago e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

**Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con Enbrel.**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Enbrel 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale grave**, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:

- Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
- Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- Se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- Se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- Se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Lattice:** Il cappuccio di gomma della siringa è realizzato in lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel se la siringa verrà maneggiata da, o se Enbrel verrà somministrato a, persone con un'ipersensibilità (allergia) accertata o presunta al lattice.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## Gravidanza e allattamento

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico. Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di

infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)**

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

#### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata 2 volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

La polvere deve essere disciolta prima dell'uso. **Istruzioni dettagliate su come preparare ed iniettare Enbrel sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso"**. Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

Enbrel deve essere disciolto prima dell'uso. L'iniezione non deve essere miscelata nella stessa siringa o flaconcino con nessun altro medicinale.

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore

- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

### Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anormalità nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue

elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).

- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune), disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Enbrel**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Prima di preparare la soluzione di Enbrel, il medicinale può essere conservato fuori dal frigo ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere

riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Dopo aver preparato la soluzione di Enbrel è raccomandato l'uso immediato. Tuttavia la soluzione può essere utilizzata entro 6 ore se conservata ad una temperatura massima di 25°C.

Non usi questo medicinale se lei nota che la soluzione non è limpida o se contiene delle particelle. La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun grumo, flocculo o particella.

Eliminare attentamente ogni soluzione di Enbrel che non sia stata iniettata entro le 6 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Enbrel**

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni flaconcino di Enbrel 25 mg contiene 25 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono:

Polvere: Mannitolo (E421), saccarosio e trometamolo

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel 25 mg viene fornito sotto forma di polvere bianca e solvente per soluzione iniettabile. Ogni confezione contiene 4, 8 o 24 flaconcini monodose, 4, 8 o 24 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4, 8 o 24 aghi, 4, 8 o 24 adattatori per flaconcino e 8, 16 o 48 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### ***Produttore***

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България/**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Istruzioni per l'uso

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto-paragrafi:

- a. **Introduzione**
- b. **Preparazione dell'iniezione**
- c. **Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione**
- d. **Aggiunta del solvente**
- e. **Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino**
- f. **Posizionamento dell'ago sulla siringa**
- g. **Scegliere un sito per l'iniezione**
- h. **Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel**
- i. **Smaltimento del materiale**

### a. Introduzione

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare Enbrel. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico oppure dall'infermiere sulla tecnica di auto-iniezione o su come somministrare un'iniezione ad un bambino. Non tenti di somministrare una iniezione, finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

Questa iniezione non deve essere miscelata con alcun altro medicinale.

### b. Preparazione dell'iniezione

- Lavare accuratamente le mani.
- Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana
- Il vassoio con la dose deve contenere i materiali sotto elencati (se ciò non fosse, non utilizzare il vassoio e consultare il farmacista). Usare solo i materiali elencati. **NON** utilizzare nessun'altra siringa.

*1 Flaconcino di Enbrel*

*1 Siringa preriempita contenente solvente limpido, incolore (acqua per preparazioni iniettabili)*

*1 Ago*

*1 Adattatore per flaconcino*

*2 Tamponi con alcol*

- Controllare le date di scadenza sia sull'etichetta del flaconcino sia su quella della siringa. Non devono essere utilizzati dopo il mese e l'anno indicati.

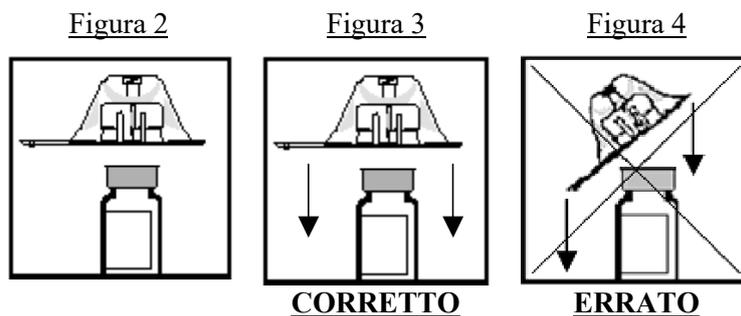
### c. Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione

- Rimuovere il contenuto del vassoio
- Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino di Enbrel (vedere Figura 1). **NON** rimuovere il tappo grigio o l'anello di alluminio intorno al collo del flaconcino.

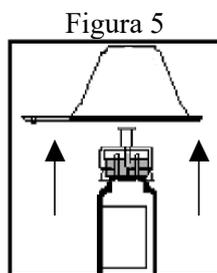
Figura 1



- Utilizzare un nuovo tampone con alcol per pulire il tappo grigio sul flaconcino di Enbrel. Dopo la pulizia, non toccare con le mani il tappo grigio né permettere che esso tocchi qualsiasi altra superficie.
- Poggiare il flaconcino rivolto verso l'alto su di una superficie pulita e piatta.
- Rimuovere il sostegno posteriore di carta dalla confezione dell'adattatore per flaconcino.
- Sistemare l'adattatore per flaconcino sulla parte superiore del flaconcino di Enbrel mentre questo è ancora nella confezione di plastica in maniera che la punta dell'adattatore per flaconcino sia centrata con il cerchio sollevato sopra il tappo del flaconcino (vedere Figura 2).
- Con una mano, mantenere saldamente il flaconcino di Enbrel su di una superficie piatta. Con l'altra mano, spingere **VERSO IL BASSO CON FORZA** sulla confezione dell'adattatore finché non si avverte che la punta dell'adattatore penetra il tappo del flaconcino **E NON SI SENTA IL BORDO DELL'ADATTATORE CHE SI FISSA AL SUO POSTO** (vedere Figura 3). **NON** spingere verso il basso l'adattatore in maniera angolata (vedere Figura 4). È importante che la punta dell'adattatore del flaconcino penetri completamente il tappo del flaconcino.

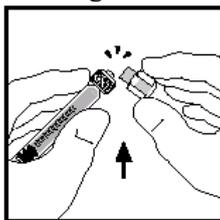


- Tenendo il flaconcino in una mano, rimuovere la confezione di plastica dall'adattatore (vedere Figura 5)



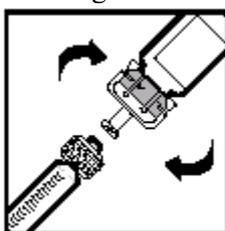
- Rimuovere il cappuccio protettivo dall'estremità della siringa rompendo il cappuccio bianco lungo la perforazione. Questo si effettua tenendo l'anello del cappuccio bianco mentre si impugna l'estremità del cappuccio bianco con l'altra mano e piegandolo verso il basso e poi verso l'alto finché non si rompe (vedere Figura 6). **NON rimuovere l'anello bianco che rimane sulla siringa.**

Figura 6



- Non usare la siringa se questa perforazione è già stata rotta. Ricominciare con un'altra dose-vassoio
- Tenendo il cilindro in vetro della siringa in una mano (non l'anello bianco), e l'adattatore del flaconcino (non il flaconcino) nell'altra connettere la siringa all'adattatore per flaconcino inserendo il cappuccio nell'apertura e girandolo in senso orario fino a quando non sia completamente agganciato (vedere Figura 7).

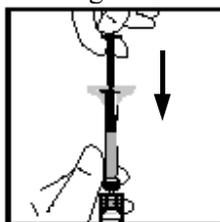
Figura 7



#### d. Aggiunta del solvente

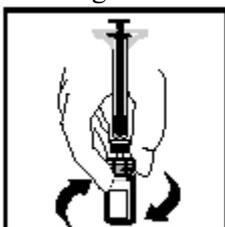
- Tenendo il flaconcino dritto su di una superficie piatta, spingere lo stantuffo MOLTO LENTAMENTE finché tutto il solvente è nel flaconcino. Ciò aiuterà a ridurre la formazione di schiuma (numeroso bolle) (vedere Figura 8)
- Una volta che il solvente è stato aggiunto ad Enbrel, lo stantuffo potrebbe muoversi da solo. Ciò è causato dalla pressione dell'aria e non ha alcuna rilevanza.

Figura 8



- Con la siringa ancora agganciata, muovere il flaconcino delicatamente per alcune volte con movimenti circolari, per dissolvere la polvere (vedere Figura 9). **NON** agitare il flaconcino. Attendere finché tutta la polvere non si sia dissolta (di solito meno di 10 minuti). La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun frammento, fiocco o particella. Una certa quantità di schiuma bianca potrebbe rimanere nel flaconcino - ciò è normale. **NON** usare Enbrel se tutta la polvere nel flaconcino non si scioglie nell'arco di 10 minuti. Ricominciare con un'altra dose-vassoio.

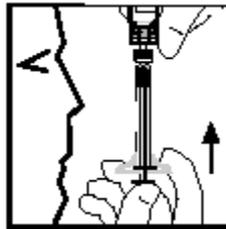
Figura 9



**e. Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino**

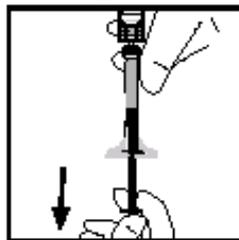
- Con la siringa ancora agganciata al flaconcino ed all'adattatore per flaconcino, tenere il flaconcino capovolto all'altezza degli occhi. Spingere lo stantuffo completamente nella siringa (vedere Figura 10).

Figura 10



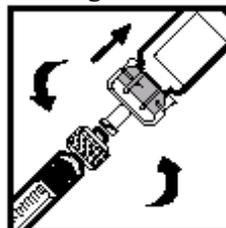
- Poi, tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il liquido nella siringa (vedere Figura 11). Per i pazienti adulti, prelevare l'intero volume. Per i bambini, prelevare solo la porzione di liquido come prescritto dal medico del bambino. Dopo aver prelevato Enbrel dal flaconcino, potrebbe esserci aria nella siringa. Non preoccuparsi poiché l'aria potrà essere rimossa in un secondo tempo.

Figura 11



- Tenendo il flaconcino a testa in giù, svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino girandola in senso antiorario (vedere Figura 12).

Figura 12



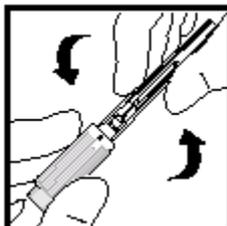
- Poggiare la siringa riempita su di una superficie pulita e piatta. Accertarsi che la punta non tocchi nulla. Fare attenzione a non spingere lo stantuffo verso il basso.

(Nota: Dopo aver completato questi passaggi, una piccola quantità di liquido può rimanere nel flaconcino. Ciò è normale).

**f. Posizionamento dell'ago sulla siringa**

- L'ago, per mantenerne la sterilità, è posto in un contenitore di plastica.
- Per aprire il contenitore di plastica, tenere in una mano la parte terminale corta e larga. Mettere l'altra mano sulla parte più lunga del contenitore.
- Per rompere il sigillo, piegare verso il basso e poi verso l'alto la parte terminale più larga fino a rottura (vedere Figura 13).

Figura 13



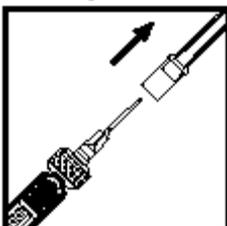
- Una volta che il sigillo è stato rotto, rimuovere la parte terminale corta e larga del contenitore di plastica.
- L'ago rimarrà nella parte lunga della confezione.
- Tenendo l'ago ed il contenitore in una mano, prendere la siringa ed inserire la punta della siringa nell'apertura dell'ago.
- Attaccare la siringa all'ago ruotandola in senso orario finché non sarà completamente agganciata (vedere Figura 14).

Figura 14



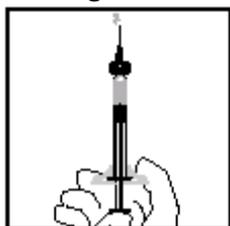
- Rimuovere il cappuccio dell'ago della siringa tirandolo con fermezza avendo cura di non toccare l'ago o permettere che l'ago tocchi qualsiasi superficie (vedere Figura 15). Fare attenzione a non curvare o torcere il cappuccio per evitare di danneggiare l'ago.

Figura 15



- Tenendo la siringa dritta, rimuovere l'aria spingendo lentamente sullo stantuffo affinché tutta l'aria venga rimossa (vedere Figura 16).

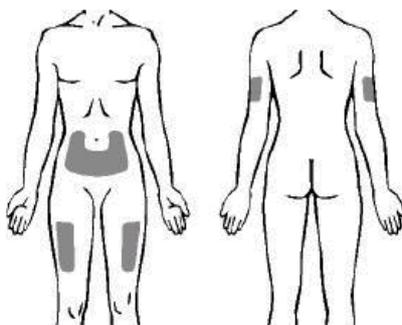
Figura 16



#### g. Scegliere un sito per l'iniezione

- I tre siti d'iniezione consigliati per Enbrel includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 17). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 17



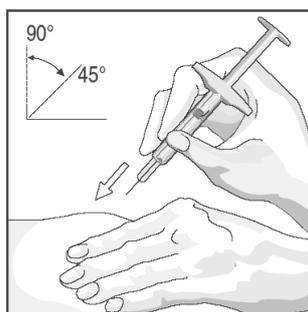
- Deve essere utilizzato, per ogni nuova iniezione, un sito differente. Ogni nuova iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa od indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
- Se lei o il bambino siete affetti da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle ("lesioni cutanee da psoriasi").

#### h. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel

- Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato Enbrel, con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
- Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
- Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 18). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole

per lei o il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 18



- Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 19).

Figura 19



- Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle prestando attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.
- Premere un tampone di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento. **NON** strofinare il sito di iniezione. Un bendaggio è facoltativo.

**i. Smaltimento del materiale**

- La siringa e gli aghi non devono **MAI** essere riutilizzati. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

**Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con Enbrel.**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
  - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
  - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** Il cappuccio dell'ago è fatto di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel nel caso che il cappuccio dell'ago venga maneggiato da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## **Gravidanza e allattamento**

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

## **Enbrel contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

La siringa preriempita è disponibile nei dosaggi 25 mg e 50 mg.

## **Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)**

### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

## **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 2 volte a settimana o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

## **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

## **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

## **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

## **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

### **Effetti indesiderati gravi**

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).

- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (compresa polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Enbrel

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla siringa preriempita dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella siringa raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l’uso immediato.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all’interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l’aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all’aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Enbrel

#### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni siringa preriempita di Enbrel contiene 0,5 mL di soluzione, contenente 25 mg di etanercept.

#### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni siringa preriempita di Enbrel contiene 1,0 mL di soluzione, contenente 50 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell’aspetto di Enbrel e contenuto della confezione

#### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Enbrel viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni scatola contiene 4, 8, 12 o 24 siringhe preriempite e 4, 8, 12 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Enbrel viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 12 siringhe preriempite e 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**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 САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
FIZER 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Istruzioni per l’uso**

Questo paragrafo è suddiviso nei seguenti sottoparagrafi:

**Introduzione****Punto 1: Preparazione dell’iniezione****Punto 2: Scegliere un sito per l’iniezione****Punto 3: Iniettare la soluzione di Enbrel****Punto 4: Smaltimento dei materiali****Introduzione**

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare Enbrel. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico oppure dall’infermiere sulle tecniche adeguate di auto-iniezione o di iniezione ad un bambino. Non tenti di effettuare un’auto-iniezione o

un'iniezione ad un bambino finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

La soluzione di Enbrel non deve essere miscelata prima dell'uso con nessun altro medicinale.

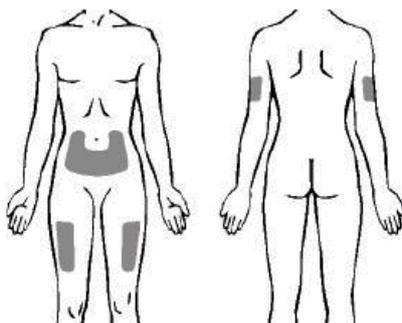
### **Punto 1: Preparazione dell'iniezione**

1. Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
2. Prendere la scatola di Enbrel che contiene le siringhe preriempite dal frigorifero e disporla sulla superficie di lavoro piana. Partendo da uno degli angoli in alto, tirare la carta protettiva dall'alto e dai lati del vassoio. Rimuovere una siringa preriempita ed un tampone con alcol e disporli sulla superficie di lavoro. Non agitare la siringa preriempita di Enbrel. Ripiegare la carta protettiva sul vassoio e disporre la scatola che contiene le restanti siringhe preriempite nuovamente dentro il frigorifero. Vedere il paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare Enbrel. Se ha qualunque domanda circa la conservazione, si metta in contatto con il suo medico, infermiere o farmacista per ulteriori istruzioni.
3. **Lei deve attendere 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella siringa raggiunga la temperatura ambiente. NON** rimuova la copertura dell'ago mentre aspetta che la soluzione raggiunge la temperatura ambiente. Attendere fino a quando la soluzione raggiunge la temperatura ambiente può renderle l'iniezione più confortevole. Non scaldare Enbrel in qualsiasi altro modo (per esempio, non scaldarlo in un microonde o in acqua calda).
4. Preparare gli altri materiali di cui avrà bisogno per la sua iniezione. Questi includono il tampone con alcol dall'astuccio di Enbrel e un batuffolo di cotone o una garza.
5. Lavare le mani con sapone ed acqua calda.
6. Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

### **Punto 2: Scegliere un sito per l'iniezione**

1. I tre siti d'iniezione consigliati per Enbrel quando si utilizza una siringa preriempita includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 1). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 1



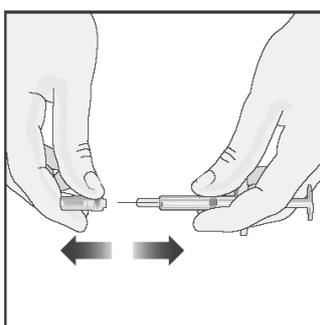
2. Per ogni nuova iniezione dovrebbe essere utilizzato un sito differente. Ogni nuova iniezione dovrebbe essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. Non iniettare nelle zone dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
3. Se lei o il bambino siete affetti da psoriasi, dovrebbe cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle (“lesioni cutanee da psoriasi”).

### Punto 3: Iniettare la soluzione di Enbrel

1. Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato Enbrel, con il tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
2. Prendere la siringa preriempita dalla superficie di lavoro piana. Rimuovere la copertura dell'ago staccandolo con fermezza dalla siringa (vedere Figura 2). **Faccia attenzione a non piegare o girare la copertura durante la rimozione al fine di evitare danni all'ago.**

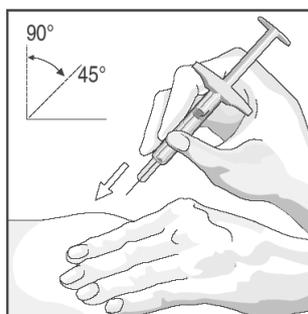
Quando rimuove la copertura dell'ago, potrebbe rimanere una goccia di liquido all'estremità dell'ago; ciò è normale. Non toccare l'ago o non lasciare che tocchi alcuna superficie. Non toccare o non urtare lo stantuffo. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita del liquido.

Figura 2



3. Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
4. Con un movimento rapido, breve, spingere completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 3). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per lei o il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 3



5. Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 4).

Figura 4



6. Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle, facendo attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento in sede di iniezione. Può premere un batuffolo di cotone o della garza sul sito di iniezione per 10 secondi. Non strofinare il sito di iniezione. Se necessario, si può ricoprire il sito di iniezione con una fasciatura.

#### **Punto 4: Smaltimento del materiale**

- La siringa preriempita è solo per uso in mono-somministrazione. La siringa e l'ago non devono essere **MAI** riutilizzati. Non richiudere **MAI** un ago con il tappo. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

**Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con Enbrel.**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
  - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
  - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento

con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel.  
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.  
Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.  
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.  
Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** Il cappuccio dell'ago della penna MYCLIC è fatto di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel nel caso che il cappuccio dell'ago venga maneggiato da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli

senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

### **Gravidanza e allattamento**

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **Enbrel contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

## **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Le hanno prescritto un dosaggio di Enbrel da 25 mg. Un dosaggio di Enbrel da 50 mg è disponibile per le dosi da 50 mg.

### **Dose per pazienti adulti**

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

#### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata due volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

##### Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anormalità nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

## Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Enbrel

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla penna preriempita MYCLIC dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una penna preriempita dal frigorifero **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella penna raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Enbrel

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni penna preriempita MYCLIC contiene 25 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione

Enbrel viene fornito sotto forma di soluzione iniettabile in una penna preriempita (MYCLIC) (soluzione iniettabile). La penna MYCLIC contiene una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni confezione contiene 4, 8 o 24 penne preriempite e 4, 8 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Istruzioni per l'uso****Enbrel 25 mg soluzione per iniezione in penna preriempita**

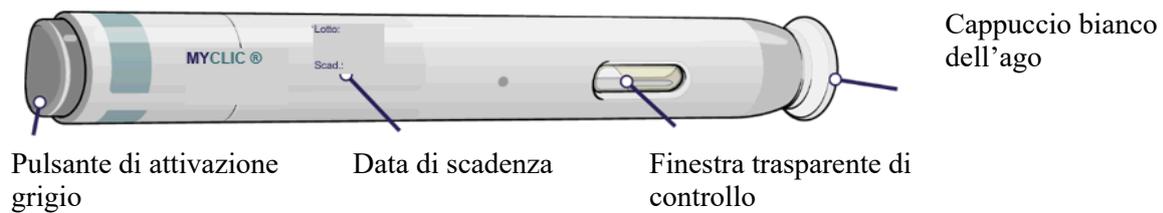
(etanercept)

Solo per iniezione sottocutanea

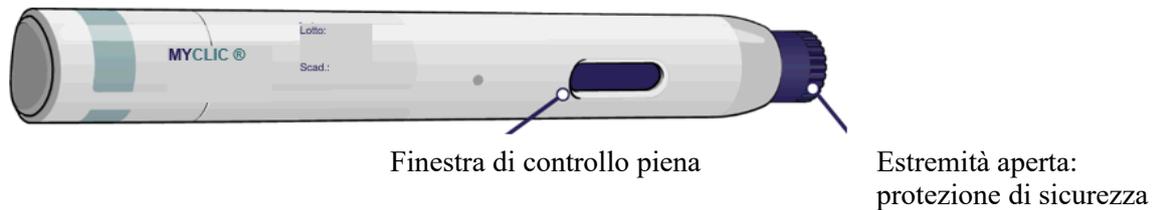
**Introduzione**

- Le seguenti istruzioni spiegano come utilizzare la penna MYCLIC per somministrare Enbrel.
- Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.
- Il medico le dirà come iniettare Enbrel. Non tenti di effettuare un'iniezione finché non è certo di aver compreso come utilizzare, in maniera appropriata, la penna MYCLIC.
- Se ha delle domande su come effettuare l'iniezione, chiedi aiuto al medico.

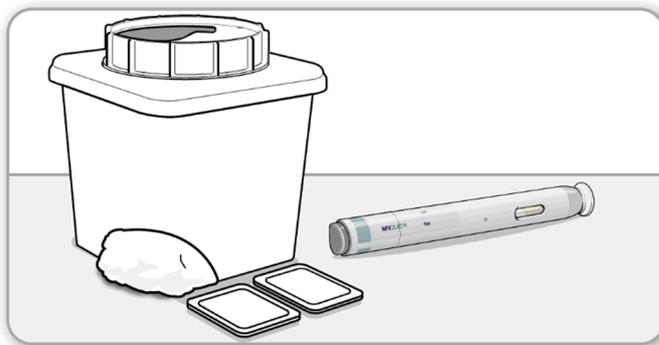
**La penna preriempita MYCLIC****Prima dell'iniezione**



### Dopo l'iniezione

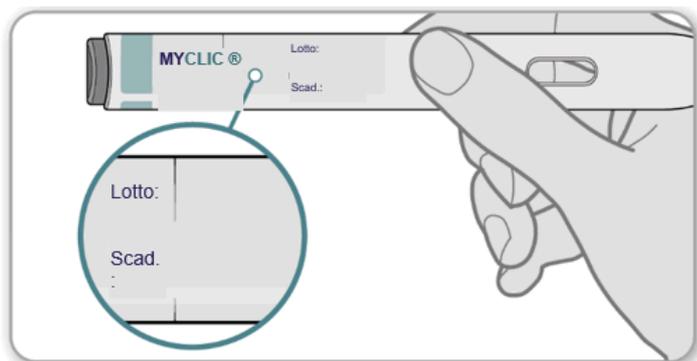


### Punto 1: Preparare l'iniezione di Enbrel



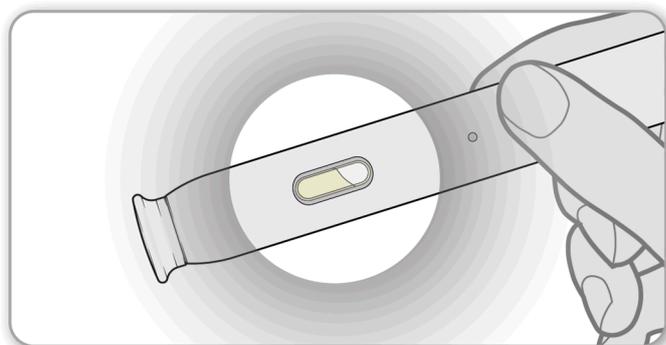
- **Disponga** il seguente materiale necessario per ciascuna iniezione su una superficie piana, pulita e ben illuminata:
  - Una penna preriempita MYCLIC.
  - Un tampone imbevuto di alcol.
  - Un contenitore idoneo per oggetti taglienti (non incluso).
  - Batuffoli di cotone o tamponi di garza puliti (non inclusi).
- **Non** agiti la penna.
- **Non** rimuova il cappuccio bianco fino a quando non le sarà richiesto di farlo.
- Per un'iniezione più confortevole, lasci la penna a temperatura ambiente per 15-30 minuti con il cappuccio bianco in posizione.
- **Non** usi altri metodi per riscaldare la penna.

## Punto 2: Controllare scadenza e dose sull'etichetta



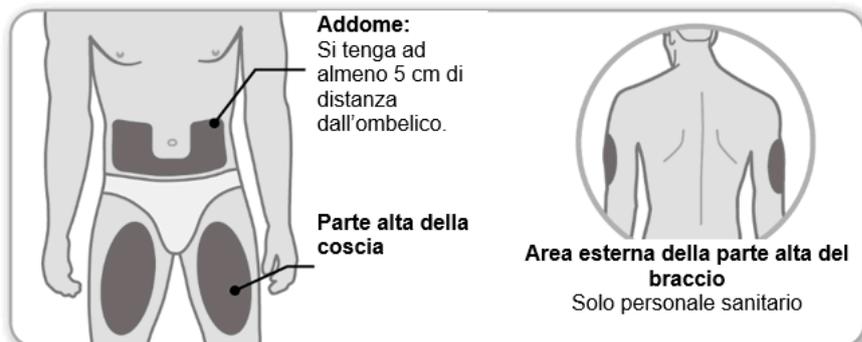
- **Controlli** la data di scadenza (mese/anno) stampata sull'etichetta della penna.
- **Si assicur**i che sull'etichetta della penna sia riportata la dose corretta.
- **Non** usi la penna se la data di scadenza è stata superata o se la dose riportata non è quella prescritta e si rivolga al medico per assistenza.

## Punto 3: Ispezionare il medicinale



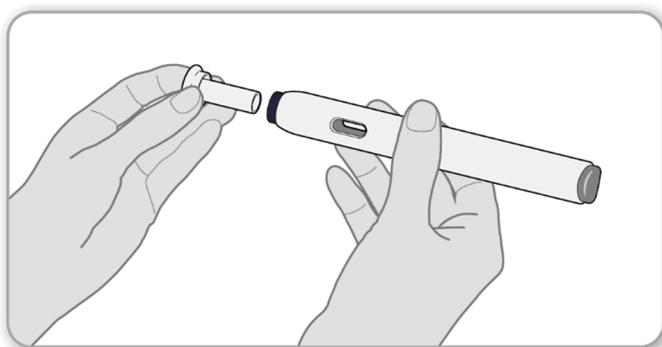
- **Ispezioni** il medicinale all'interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente di controllo. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle di proteine bianche o quasi trasparenti. Questo aspetto è normale per Enbrel.
- **Non** usi il medicinale se presenta alterazioni di colore, appare torbido oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto del medicinale contatti il medico per assistenza.
- **Nota:** potrebbe osservare una bolla d'aria nella finestra. È normale.

#### Punto 4: Scegliere e pulire il sito di iniezione



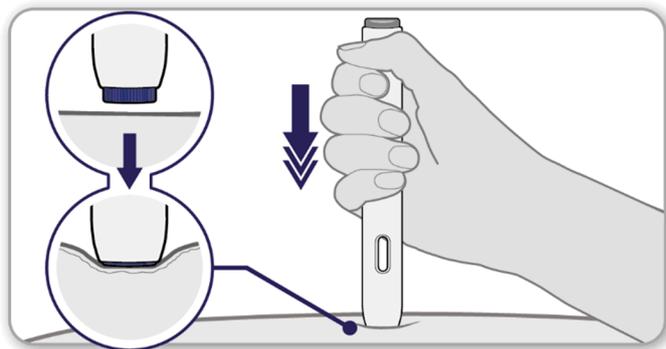
- **Scelga** come sito di iniezione la parte centrale anteriore della parte superiore delle cosce o la zona dello stomaco a 5 cm di distanza dall'ombelico. Se l'iniezione le viene effettuata da un assistente può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia.
- **Ogni** iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm di distanza dal sito dove è stata effettuata la precedente. **Non** inietti nelle zone dove la pelle è sensibile, arrossata o indurita. Eviti le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature. Se è affetto da psoriasi, **non** inietti direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle.
- **Pulisca** il sito di iniezione con acqua e sapone o, se opportuno, con un tampone imbevuto di alcol.
- **Lasci** asciugare. **Non** tocchi, sventoli o soffi sul sito di iniezione pulito.

#### Punto 5: Rimuovere il cappuccio dell'ago



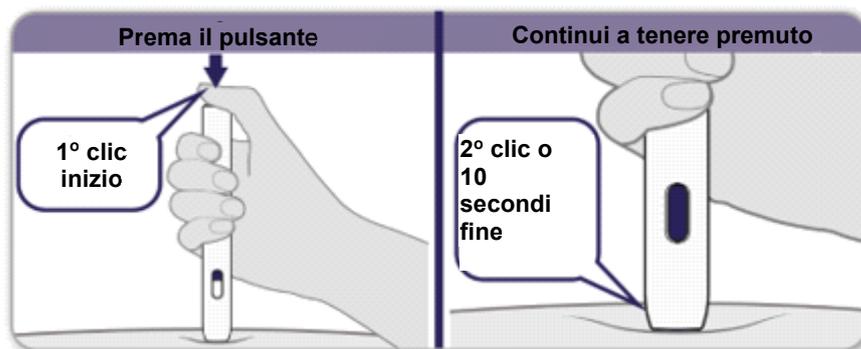
- **Rimuova** il cappuccio bianco dell'ago tirandolo con fermezza, facendo attenzione a **non** piegarlo.
- **Non** lo ri-attacchi una volta che questo è stato tolto.
- Dopo la rimozione del cappuccio dell'ago, si vedrà sporgere leggermente, dalla parte finale della penna, una protezione di sicurezza dell'ago di colore viola. **Non** spinga la protezione di sicurezza all'estremità con le dita o i pollici.
- **Non** usi la penna qualora cadesse senza il cappuccio dell'ago.  
**Nota:** potrebbe rimanere una goccia di liquido all'estremità dell'ago. È normale.

### Punto 6: Premere saldamente la penna contro la pelle



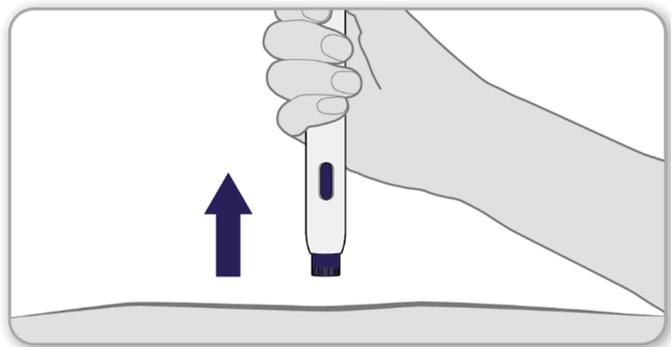
- **Prema** saldamente l'estremità aperta della penna contro la pelle rivolta a 90 gradi in modo da spingere la protezione di sicurezza dell'ago di colore viola completamente all'interno della penna. **Nota:** potrà premere il pulsante grigio solo quando la protezione dell'ago sarà completamente spinta all'interno della penna. Pizzicare o tendere la pelle prima dell'iniezione può permettere di distendere ulteriormente il sito di iniezione, agevolando la pressione del pulsante di iniezione.

### Punto 7: Iniziare l'iniezione



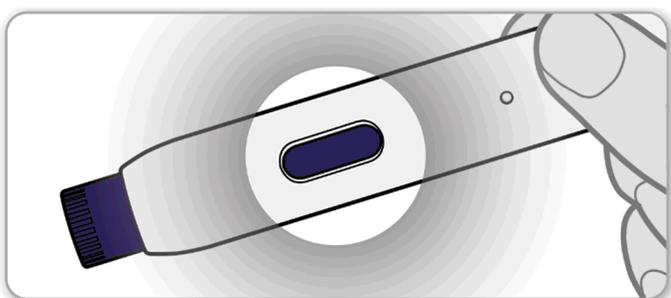
- **Prema** completamente il pulsante grigio fino a udire un **“clic”**, che indica l'inizio dell'iniezione.
- **Continui a tenere** la penna saldamente premuta contro la pelle fino a udire un **secondo “clic”** o per un totale di 10 secondi dopo il primo clic (a seconda di quale evento si verifica per primo). **Nota:** se non riesce ad avviare l'iniezione come descritto, prema la penna più saldamente contro la pelle, quindi prema nuovamente il pulsante grigio.

### Punto 8: Sollevare dalla pelle



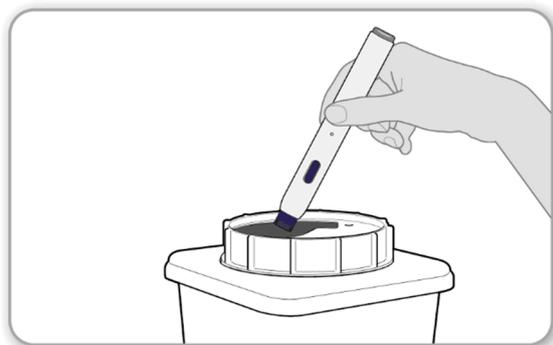
- **Rimuova** la penna dalla pelle sollevandola perpendicolarmente dal sito di iniezione.
- La protezione di sicurezza dell'ago di colore viola si estenderà automaticamente fino a coprire l'ago.

### Punto 9: Verifichi la finestra di controllo



- **Verifichi** la finestra di controllo della penna: dovrà essere completamente viola.
- Se la finestra non è viola, la penna potrebbe non aver iniettato la dose completamente. Contatti il medico per ricevere assistenza. **Non** tenti di utilizzare ancora la penna. **Non** tenti di utilizzare un'altra penna.
- Se nota una macchia di sangue in sede di iniezione, prema il tampone di cotone o la garza sul sito di iniezione per 10 secondi. **Non** sfreggi il sito di iniezione.  
**Nota:** il pulsante di iniezione potrebbe rimanere premuto. È normale.

### Punto 10: Smaltire



- **Smaltisca** la penna utilizzata come le ha indicato il medico. **Non** tenti di richiudere la penna.
- **Non** prema sull'estremità della protezione di sicurezza dell'ago. In caso di domande, si rivolga al suo medico di riferimento.

--Fine delle istruzioni per l'uso--

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
  - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
  - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel.  
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.  
Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.  
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.  
Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** Il cappuccio dell'ago della penna MYCLIC è fatto di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel nel caso che il cappuccio dell'ago venga maneggiato da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

### **Altri medicinali ed Enbrel**

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

### **Gravidanza e allattamento**

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **Enbrel contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Le hanno prescritto un dosaggio di Enbrel da 50 mg. Un dosaggio di Enbrel da 25 mg è disponibile per le dosi da 25 mg.

### **Dose per pazienti adulti**

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

## Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata due volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono fornite nel paragrafo 7 “Istruzioni per l'uso”.** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose

fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

### **Effetti indesiderati gravi**

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti intrattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

## Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Enbrel

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla penna preriempita MYCLIC dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una penna preriempita dal frigorifero **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella penna raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l’uso immediato.

Enbrel può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all’interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l’aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all’aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Enbrel

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni penna preriempita MYCLIC contiene 50 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

## **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel viene fornito sotto forma di soluzione iniettabile in una penna preriempita (MYCLIC) (soluzione iniettabile). La penna MYCLIC contiene una soluzione iniettabile limpida, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro. Ogni confezione contiene 2, 4 o 12 penne preriempite e 2, 4 o 12 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Istruzioni per l'uso****Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita**

(etanercept)

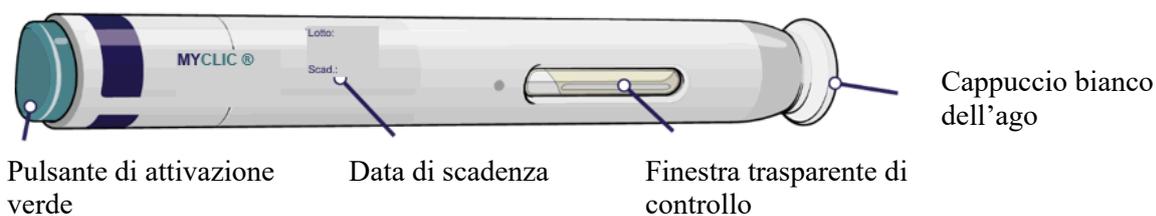
Solo per iniezione sottocutanea

**Introduzione**

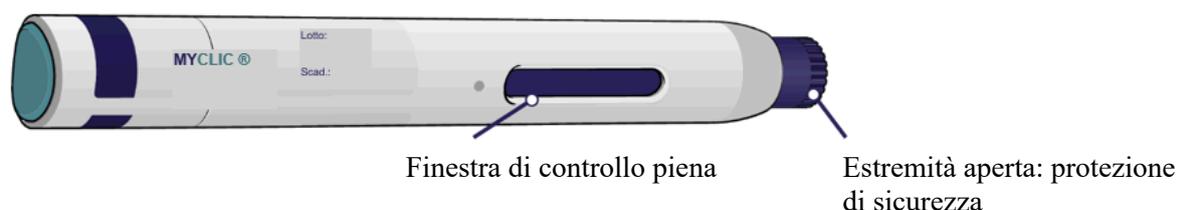
- Le seguenti istruzioni spiegano come utilizzare la penna MYCLIC per somministrare Enbrel.
- Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.
- Il medico le dirà come iniettare Enbrel. Non tenti di effettuare un'iniezione finché non è certo di aver compreso come utilizzare, in maniera appropriata, la penna MYCLIC.
- Se ha delle domande su come effettuare l'iniezione, chiedi aiuto al medico.

## La penna preriempita MYCLIC

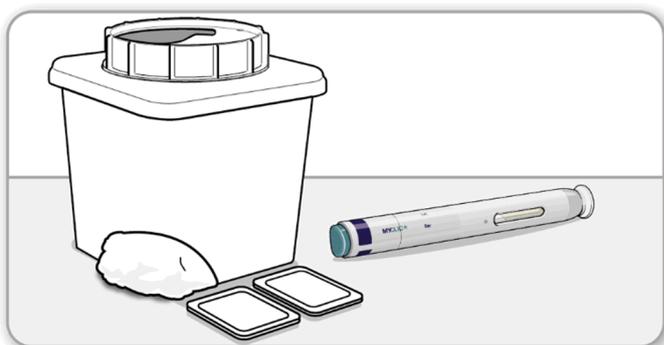
### Prima dell'iniezione



### Dopo l'iniezione

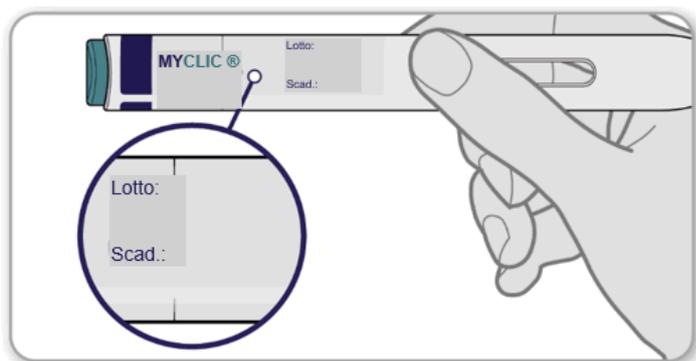


### Punto 1: Preparare l'iniezione di Enbrel



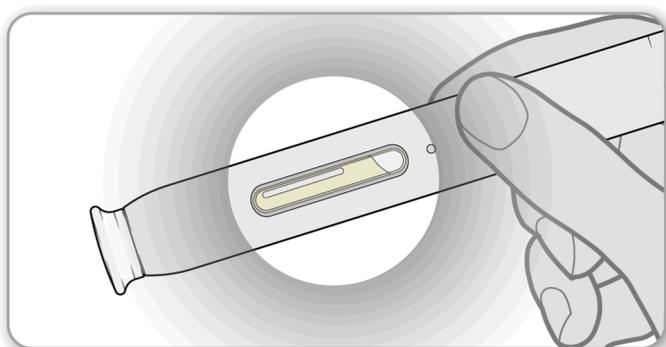
- **Disponga** il seguente materiale necessario per ciascuna iniezione su una superficie piana, pulita e ben illuminata:
  - Una penna preriempita MYCLIC.
  - Un tampone imbevuto di alcol.
  - Un contenitore idoneo per oggetti taglienti (non incluso).
  - Batuffoli di cotone o tamponi di garza puliti (non inclusi).
- **Non** agiti la penna.
- **Non** rimuova il cappuccio bianco fino a quando non le sarà richiesto di farlo.
- Per un'iniezione più confortevole, lasci la penna a temperatura ambiente per 15-30 minuti con il cappuccio bianco in posizione.
- **Non** usi altri metodi per riscaldare la penna.

## Punto 2: Controllare scadenza e dose sull'etichetta



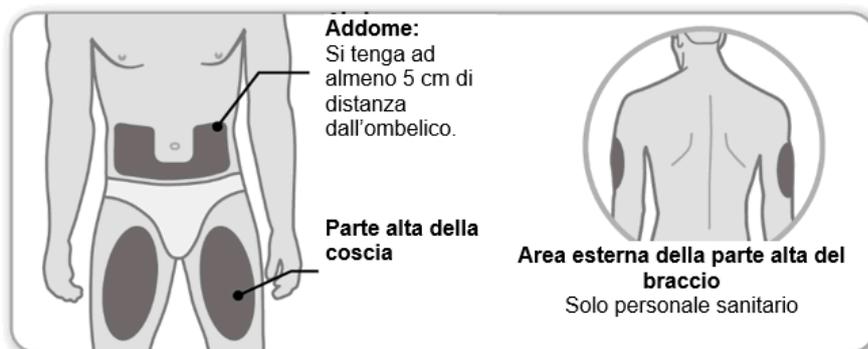
- **Controlli** la data di scadenza (mese/anno) stampata sull'etichetta della penna.
- **Si assicuri** che sull'etichetta della penna sia riportata la dose corretta.
- **Non** usi la penna se la data di scadenza è stata superata o se la dose riportata non è quella prescritta e si rivolga al medico per assistenza.

## Punto 3: Ispezionare il medicinale



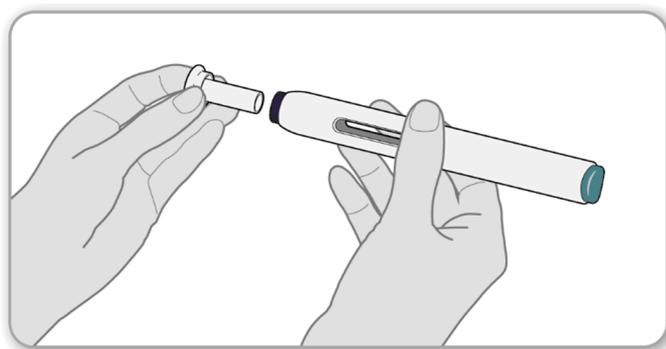
- **Ispezioni** il medicinale all'interno della penna guardando attraverso la finestra trasparente di controllo. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle di proteine bianche o quasi trasparenti. Questo aspetto è normale per Enbrel.
- **Non** usi il medicinale se presenta alterazioni di colore, appare torbido oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto del medicinale contatti il medico per assistenza.
- **Nota:** potrebbe osservare una bolla d'aria nella finestra. È normale.

#### Punto 4: Scegliere e pulire il sito di iniezione



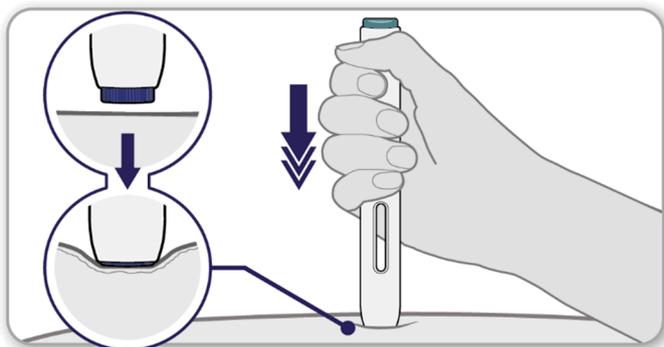
- **Scelga** come sito di iniezione la parte centrale anteriore della parte superiore delle cosce o la zona dello stomaco a 5 cm di distanza dall'ombelico. Se l'iniezione le viene effettuata da un assistente può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia.
- **Ogni** iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm di distanza dal sito dove è stata effettuata la precedente. **Non** inietti nelle zone dove la pelle è sensibile, arrossata o indurita. Eviti le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature. Se è affetto da psoriasi, **non** inietti direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle.
- **Pulisca** il sito di iniezione con acqua e sapone o, se opportuno, con un tampone imbevuto di alcol.
- **Lasci** asciugare. **Non** tocchi, sventoli o soffi sul sito di iniezione pulito.

#### Punto 5: Rimuovere il cappuccio dell'ago



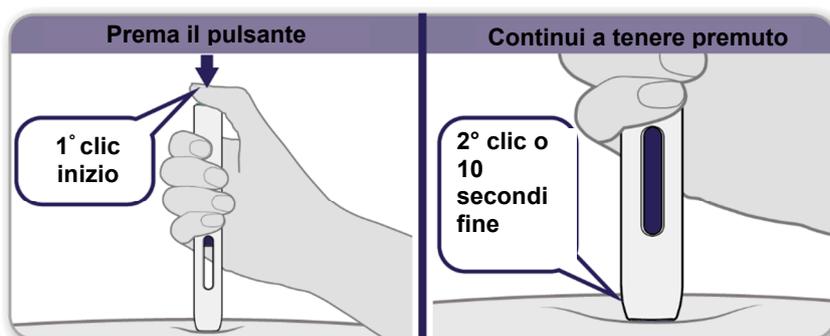
- **Rimuova** il cappuccio bianco dell'ago tirandolo con fermezza, facendo attenzione a **non** piegarlo.
- **Non** lo ri-attacchi una volta che questo è stato tolto.
- Dopo la rimozione del cappuccio dell'ago, si vedrà sporgere leggermente, dalla parte finale della penna, una protezione di sicurezza dell'ago di colore viola. **Non** spinga la protezione di sicurezza all'estremità con le dita o i pollici.
- **Non** usi la penna qualora cadesse senza il cappuccio dell'ago.  
**Nota:** potrebbe rimanere una goccia di liquido all'estremità dell'ago. È normale.

### Punto 6: Premere saldamente la penna contro la pelle



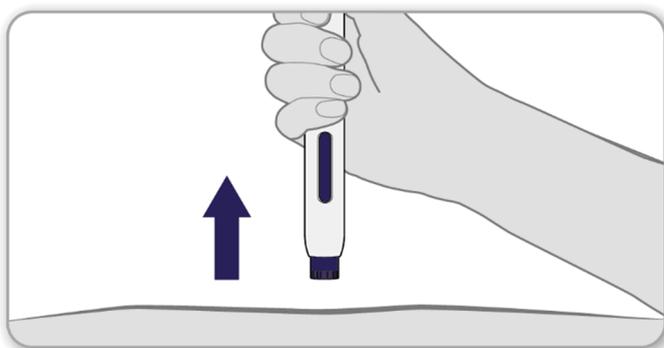
- **Prema** saldamente l'estremità aperta della penna contro la pelle rivolta a 90 gradi in modo da spingere la protezione di sicurezza dell'ago di colore viola completamente all'interno della penna. **Nota:** potrà premere il pulsante verde solo quando la protezione dell'ago sarà completamente spinta all'interno della penna. Pizzicare o tendere la pelle prima dell'iniezione può permettere di distendere ulteriormente il sito di iniezione, agevolando la pressione del pulsante di iniezione.

### Punto 7: Iniziare l'iniezione



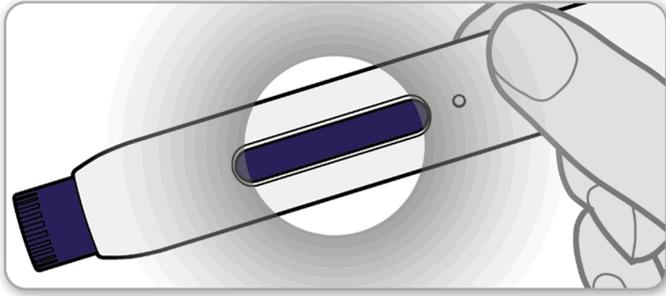
- **Prema** completamente il pulsante verde fino a udire un **“clic”**, che indica l'inizio dell'iniezione.
- **Continui a tenere** la penna saldamente premuta contro la pelle fino a udire un **secondo “clic”** o per un totale di 10 secondi dopo il primo clic (a seconda di quale evento si verifica per primo). **Nota:** se non riesce ad avviare l'iniezione come descritto, prema la penna più saldamente contro la pelle, quindi prema nuovamente il pulsante verde.

### Punto 8: Sollevare dalla pelle



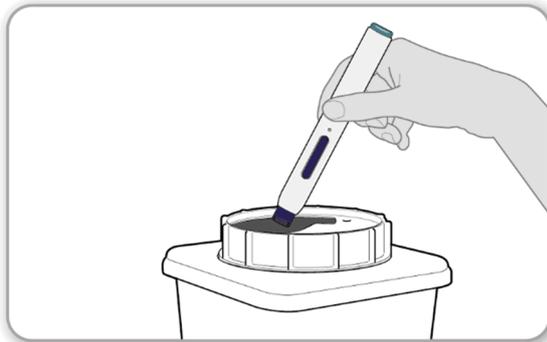
- **Rimuova** la penna dalla pelle sollevandola perpendicolarmente dal sito di iniezione.
- La protezione di sicurezza dell'ago di colore viola si estenderà automaticamente fino a coprire l'ago.

#### **Punto 9: Verifichi la finestra di controllo**



- **Verifichi** la finestra di controllo della penna: dovrà essere completamente viola.
- Se la finestra non è viola, la penna potrebbe non aver iniettato la dose completamente. Contatti il medico per ricevere assistenza. **Non** tenti di utilizzare ancora la penna. **Non** tenti di utilizzare un'altra penna.
- Se nota una macchia di sangue in sede di iniezione, prema il tampone di cotone o la garza sul sito di iniezione per 10 secondi. **Non** sfreggi il sito di iniezione.  
**Nota:** il pulsante di iniezione potrebbe rimanere premuto. È normale.

#### **Punto 10: Smaltire**



- **Smaltisca** la penna utilizzata come le ha indicato il medico. **Non** tenti di richiudere la penna.
- **Non** prema sull'estremità della protezione di sicurezza dell'ago. In caso di domande, si rivolga al suo medico di riferimento.

--Fine delle istruzioni per l'uso--

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 7 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Enbrel è prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
  - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
  - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- se il bambino è allergico ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se il bambino presentasse reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- se il bambino presenta o è a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se il bambino ha un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** Se il bambino manifesta reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Lattice:** Il cappuccio di gomma della siringa è realizzato in lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel se la siringa verrà maneggiata da, o se Enbrel verrà somministrato a, persone con un'ipersensibilità (allergia) accertata o presunta al lattice.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se il bambino sviluppa una nuova infezione o sta per essere sottoposto ad un qualsiasi intervento chirurgico importante, il medico potrebbe voler controllare il trattamento del bambino con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se il bambino ha una storia di infezioni ricorrenti o soffre di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se il bambino sviluppa i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare il bambino per la presenza di infezioni dopo che il bambino ha sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se il bambino ha mai contratto tubercolosi o se è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se il bambino è affetto da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che il bambino inizi il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.
- **Epatite C:** Informi il medico se il bambino è affetto da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se il bambino ha qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se il bambino ha la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel.

Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo, possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.

Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.

Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.

Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se il bambino sviluppa qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.

- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se il bambino ha una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Varicella:** Informi il medico se il bambino è esposto alla varicella durante l'utilizzo di Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento profilattico per la varicella.
- **Abuso di Alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se il bambino ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se il bambino è affetto da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se il bambino soffre di diabete o se sta assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre sta assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

**Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il medico prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta prendendo, ha preso di recente o potrebbe prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli non prescritti dal medico curante del bambino. Il bambino non deve utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## Gravidanza e allattamento

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **3. Come usare Enbrel**

#### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Il flaconcino da 10 mg è per bambini cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Ogni flaconcino deve essere utilizzato solo come dose singola per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 2 volte a settimana o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per chilo di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

#### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono in "Istruzioni per l'Uso".** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

#### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

#### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose

fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni allergiche**

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta nel bambino, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Se il bambino presenta uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare che lui/lei ha una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

### **Effetti indesiderati gravi**

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, il bambino può avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o nelle articolazioni del bambino.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di insufficienza cardiaca o **peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra del bambino.
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o porti il bambino al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10): Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10): Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100): Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000): Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

## **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Enbrel**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Prima di preparare la soluzione di Enbrel, Enbrel può essere conservato fuori dal frigorifero a temperature fino a un massimo di 25°C, per un singolo periodo di tempo di quattro settimane; dopo questo periodo, non deve essere posto di nuovo in frigorifero. Enbrel deve essere gettato se non viene usato entro le quattro settimane in cui è stato tenuto fuori dal frigorifero. Si raccomanda di prendere nota della data in cui Enbrel è stato tirato fuori dal frigorifero e della data dopo la quale Enbrel deve essere gettato (non oltre le quattro settimane dopo averlo tirato fuori dal frigorifero). Questa nuova data di scadenza non deve andare oltre quella riportata sull'astuccio.

Si raccomanda di utilizzare la soluzione di Enbrel subito dopo la preparazione. Comunque la soluzione può essere usata entro un periodo massimo di 6 ore quando conservata ad una temperatura fino a 25°C.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o se contiene delle particelle. La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun grumo, flocculo o particella.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Enbrel**

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni flaconcino di Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico contiene 10 mg di etanercept. Quando ricostituita, la soluzione contiene 10 mg/mL di etanercept.

Gli altri componenti sono:

Polvere: Mannitolo (E421), saccarosio e trometamolo

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico è fornito come polvere bianca con solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione). Ogni confezione contiene 4

flaconcini, 4 siringhe preriempite di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol.

**Titolare dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgium

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**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

**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**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Istruzioni per l'uso**

Questo paragrafo è diviso nei seguenti sotto-paragrafi:

- a. **Introduzione**
- b. **Preparazione dell'iniezione**
- c. **Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione**
- d. **Aggiunta del solvente**
- e. **Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino**
- f. **Posizionamento dell'ago sulla siringa**
- g. **Scegliere un sito per l'iniezione**
- h. **Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel**
- i. **Smaltimento del materiale**

**a. Introduzione**

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare Enbrel. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Lei verrà istruito dal medico del suo bambino o dall'infermiere sulla

tecnica di iniezione e sulla quantità da somministrare al bambino. Non tenti di somministrare un'iniezione, finché non è certo di aver compreso come preparare e come fare l'iniezione.

Questa iniezione non deve essere miscelata nella stessa siringa o flaconcino con nessun altro medicinale. Vedere paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare Enbrel.

#### **b. Preparazione dell'iniezione**

- Lavare accuratamente le mani.
- Scegliere una superficie di lavoro pulita, ben illuminata e piana.
- Il vassoio con la dose deve contenere i materiali sotto elencati (se ciò non fosse, non utilizzare il vassoio e consultare il farmacista). Usare solo i materiali elencati. **NON** utilizzare nessun'altra siringa.

*1 Flaconcino di Enbrel*

*1 Siringa preriempita contenente solvente limpido, incolore (acqua per preparazioni iniettabili)*

*1 Ago*

*1 Adattatore per flaconcino*

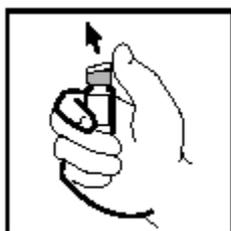
*2 Tamponi con alcol*

- Controllare le date di scadenza sia sull'etichetta del flaconcino sia su quella della siringa. Non devono essere utilizzati dopo il mese e l'anno indicati.

#### **c. Preparare la dose di Enbrel per l'iniezione**

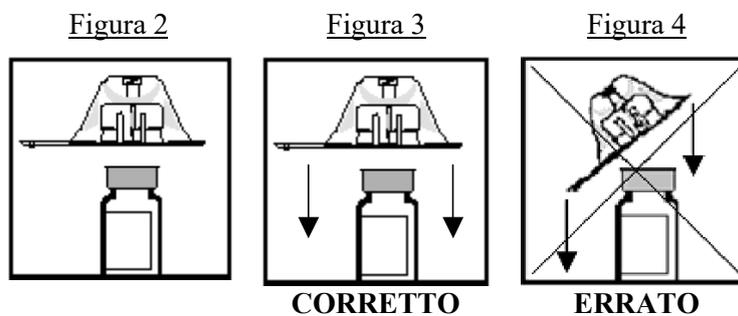
- Rimuovere il contenuto del vassoio.
- Rimuovere il tappo di plastica dal flaconcino di Enbrel (vedere Figura 1). **NON** rimuovere il tappo grigio o l'anello di alluminio intorno al collo del flaconcino.

Figura 1

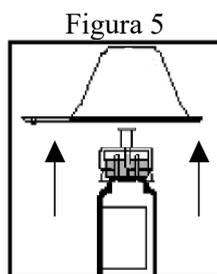


- Utilizzare un nuovo tampone con alcol per pulire il tappo grigio sul flaconcino di Enbrel. Dopo la pulizia, non toccare con le mani il tappo grigio né permettere che esso tocchi qualsiasi altra superficie.
- Poggiare il flaconcino rivolto verso l'alto su di una superficie pulita e piatta.
- Rimuovere il sostegno posteriore di carta dalla confezione dell'adattatore per flaconcino.
- Sistemare l'adattatore per flaconcino sulla parte superiore del flaconcino di Enbrel mentre questo è ancora nella confezione di plastica in maniera che la punta dell'adattatore per flaconcino sia centrata con il cerchio sollevato sopra il tappo del flaconcino (vedere Figura 2).

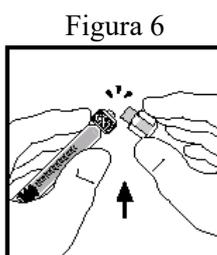
- Con una mano, mantenere saldamente il flaconcino di Enbrel su di una superficie piatta. Con l'altra mano, spingere **VERSO IL BASSO CON FORZA** sulla confezione dell'adattatore finché non si avverte che la punta dell'adattatore penetra il tappo del flaconcino **E NON SI SENTA IL BORDO DELL'ADATTATORE CHE SI FISSA AL SUO POSTO** (vedere Figura 3). **NON** spingere verso il basso l'adattatore in maniera angolata (vedere Figura 4). È importante che la punta dell'adattatore del flaconcino penetri completamente il tappo del flaconcino.



- Tenendo il flaconcino in una mano, rimuovere la confezione di plastica dall'adattatore (vedere Figura 5).



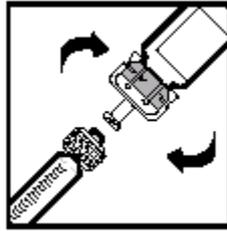
- Rimuovere il cappuccio protettivo dall'estremità della siringa rompendo il cappuccio bianco lungo la perforazione. Questo si effettua tenendo l'anello del cappuccio bianco mentre si impugna l'estremità del cappuccio bianco con l'altra mano e piegandolo verso il basso e poi verso l'alto finché non si rompe (vedere Figura 6). **NON rimuovere l'anello bianco che rimane sulla siringa.**



- Non usare la siringa se la perforazione tra l'estremità e l'anello è già rotta. Ricominciare con un'altra dose-vassoio.

- Tenendo il cilindro in vetro della siringa in una mano (non l'anello bianco), e l'adattatore del flaconcino (non il flaconcino) nell'altra connettere la siringa all'adattatore per flaconcino inserendo il cappuccio nell'apertura e girandolo in senso orario fino a quando non sia completamente agganciato (vedere Figura 7).

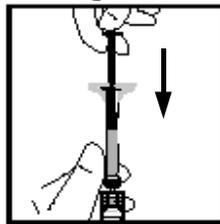
Figura 7



#### d. Aggiunta del solvente

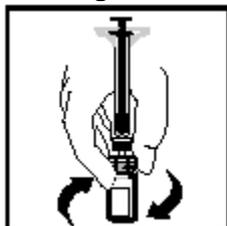
- Tenendo il flaconcino dritto su di una superficie piana, spingere lo stantuffo MOLTO LENTAMENTE finché tutto il solvente è nel flaconcino. Ciò aiuterà a ridurre la formazione di schiuma (numerose bolle) (vedere Figura 8).
- Una volta che il solvente è stato aggiunto ad Enbrel, lo stantuffo potrebbe muoversi da solo. Ciò è causato dalla pressione dell'aria e non ha alcuna rilevanza.

Figura 8



- Con la siringa ancora agganciata, muovere il flaconcino delicatamente per alcune volte con movimenti circolari, per dissolvere la polvere (vedere Figura 9). **NON** agitare il flaconcino. Attendere finché tutta la polvere non si sia dissolta (di solito meno di 10 minuti). La soluzione deve apparire limpida e da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro, senza alcun frammento, fiocco o particella. Una certa quantità di schiuma bianca potrebbe rimanere nel flaconcino - ciò è normale. **NON** usare Enbrel se tutta la polvere nel flaconcino non si scioglie nell'arco di 10 minuti. Ricominciare con un'altra dose-vassoio.

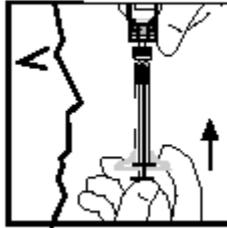
Figura 9



#### e. Prelievo della soluzione di Enbrel dal flaconcino

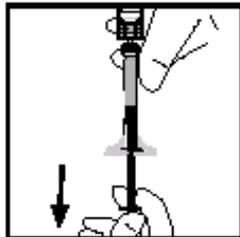
- Il medico o l'infermiere l'avranno istruita sulla corretta quantità di soluzione che deve essere prelevata dal flaconcino. Se il medico non le ha dato istruzioni lo contatti.
- Con la siringa ancora agganciata al flaconcino ed all'adattatore per flaconcino, tenere il flaconcino capovolto all'altezza degli occhi. Spingere lo stantuffo completamente nella siringa (vedere Figura 10).

Figura 10



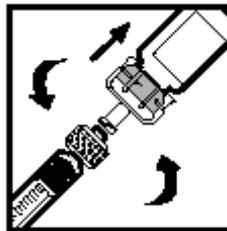
- Poi, tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il liquido nella siringa (vedere Figura 11). Prelevare solo la porzione di liquido come prescritto dal medico del bambino. Dopo aver prelevato Enbrel dal flaconcino, potrebbe esserci aria nella siringa. Non preoccuparsi poiché l'aria potrà essere rimossa in un secondo tempo.

Figura 11



- Tenendo il flaconcino a testa in giù, svitare la siringa dall'adattatore per flaconcino girandola in senso antiorario (vedere Figura 12).

Figura 12



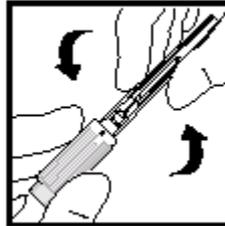
- Poggiare la siringa riempita su di una superficie pulita e piatta. Accertarsi che la punta non tocchi nulla. Fare attenzione a non spingere lo stantuffo verso il basso.

**f. Posizionamento dell'ago sulla siringa**

- L'ago, per mantenerne la sterilità, è posto in un contenitore di plastica.
- Per aprire il contenitore di plastica, tenere in una mano la parte terminale corta e larga. Mettere l'altra mano sulla parte più lunga del contenitore.

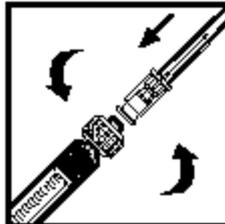
- Per rompere il sigillo, piegare verso il basso e poi verso l'alto la parte terminale più larga fino a rottura (vedere Figura 13).

Figura 13



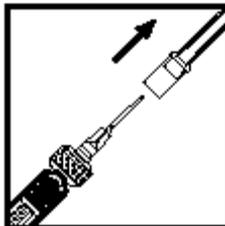
- Una volta che il sigillo è stato rotto, rimuovere la parte terminale corta e larga del contenitore di plastica.
- L'ago rimarrà nella parte lunga della confezione.
- Tenendo l'ago ed il contenitore in una mano, prendere la siringa ed inserire la punta della siringa nell'apertura dell'ago.
- Attaccare la siringa all'ago ruotandola in senso orario finché non sarà completamente agganciata (vedere Figura 14).

Figura 14



- Rimuovere il cappuccio dell'ago della siringa tirandolo con fermezza avendo cura di non toccare l'ago o permettere che l'ago tocchi qualsiasi superficie (vedere Figura 15). Fare attenzione a non curvare o torcere il cappuccio per evitare di danneggiare l'ago.

Figura 15



- Tenendo la siringa dritta, rimuovere l'aria spingendo lentamente sullo stantuffo affinché tutta l'aria venga rimossa (vedere Figura 16).

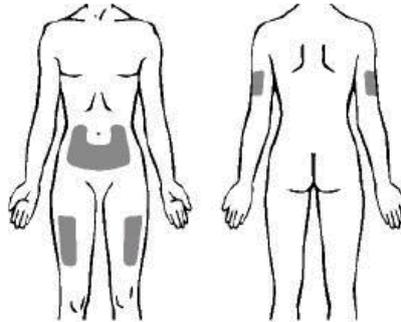
Figura 16



### g. Scegliere un sito per l'iniezione

- I tre siti d'iniezione consigliati per Enbrel includono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome, tranne l'area a 5 cm di distanza intorno all'ombelico; e (3) la zona esterna della parte superiore delle braccia (vedere Figura 17). Se si sta autosomministrando un'iniezione, non deve usare la zona esterna della parte superiore delle braccia.

Figura 17

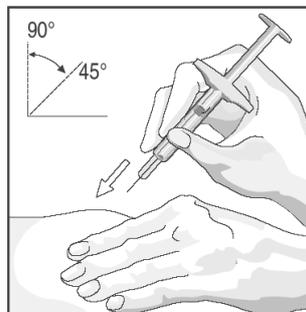


- Deve essere utilizzato, per ogni nuova iniezione, un sito differente. Ogni nuova iniezione deve essere effettuata ad almeno 3 cm da un precedente sito. **Non** iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa od indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
- Se il bambino è affetto da psoriasi, deve cercare di non iniettare direttamente nelle zone gonfie, ispessite, rosse, o squamose della pelle (“lesioni cutanee da psoriasi”).

### h. Preparare il sito per l'iniezione ed iniettare la soluzione di Enbrel

- Strofinare il sito di iniezione in cui deve essere iniettato Enbrel, con un nuovo tampone con alcol utilizzando un movimento circolare. **NON** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.
- Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
- Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 18). Con l'esperienza, lei troverà l'angolo che è più confortevole per il bambino. Faccia attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente, o con grande forza.

Figura 18



- Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasci andare la pelle che sta tenendo. Con la mano libera, tenga la siringa vicino alla sua base per stabilizzarla. Quindi spinga lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione ad una velocità **lenta** e costante (vedere Figura 19).

Figura 19



- Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle prestando attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.

Premere un tampone di cotone sul sito di iniezione per 10 secondi. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento. **NON** strofinare il sito di iniezione. Un bendaggio è facoltativo.

**i. Smaltimento del materiale**

- La siringa e gli aghi non devono **MAI** essere riutilizzati. Smaltire gli aghi e la siringa come suggerito dal medico, infermiere o farmacista.

**Se ha qualsiasi domanda parli con un medico, infermiere o farmacista che abbiano familiarità con Enbrel.**

-

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 6 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni (vedere Istruzioni per l'uso)

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale grave**, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:

- Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
- Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- Se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- Se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- Se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.
- **Epatite C:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.

- **Disturbi del sangue:** richiama immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel.  
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.  
Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.  
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** la copertura dell'ago è fatta di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel nel caso che la copertura dell'ago venga maneggiata da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

### Bambini e adolescenti

Vaccinazioni: Se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il pediatra prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

### Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## **Gravidanza e allattamento**

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

## **Enbrel contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

La cartuccia per dispositivo di somministrazione è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

### **Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)**

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

#### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata due volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha alcun effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono fornite in “Istruzioni per l'uso”.** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

##### Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o insorgenza di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra.
- **Sintomi di tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anormalità nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
  - Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito,

dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.

- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):  
Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
  - Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000):  
Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Enbrel**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Tenere la cartuccia per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una cartuccia per dispositivo di somministrazione dal frigorifero attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella cartuccia per dispositivo di somministrazione raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Le cartucce per dispositivo di somministrazione possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 25°C) fino a 4 settimane, per una sola volta, accertandosi che siano protette dalla luce; dopo tale periodo non possono essere riposte nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui il dispositivo di somministrazione di Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della cartuccia per dispositivo di somministrazione guardando attraverso la finestra per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Enbrel**

#### Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene 0,5 mL di soluzione, contenente 25 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel è fornito come soluzione iniettabile in una cartuccia per dispositivo di somministrazione pronta all'uso. La cartuccia per dispositivo di somministrazione deve essere utilizzata con il dispositivo

SMARTCLIC. Il dispositivo è fornito separatamente. La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

Enbrel 25 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Le confezioni contengono 4, 8 o 24 cartucce per dispositivo di somministrazione con 8, 16 o 48 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

# Istruzioni per l'uso

## *Enbrel*

(etanercept)

25 mg/0,5 mL

Solo per iniezione sottocutanea

### Informazioni importanti

- Conservi queste Istruzioni per l'uso in quanto illustrano in modo dettagliato come preparare e somministrare un'iniezione.
- Utilizzi Enbrel solo dopo aver letto e compreso queste Istruzioni per l'uso.
- Utilizzi Enbrel solo dopo aver ricevuto la formazione dal suo operatore sanitario di riferimento.
- La cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene una monodose di Enbrel e deve essere utilizzata solo con il dispositivo SMARTCLIC.
- In queste Istruzioni per l'uso si farà riferimento alla cartuccia per dispositivo di somministrazione e al dispositivo SMARTCLIC come "cartuccia" e "dispositivo".
- Se questa è la prima volta che utilizza il dispositivo, si assicuri di seguire le istruzioni di configurazione nel Manuale utente dedicato. Non potrà utilizzare il dispositivo fino a quando non avrà completato la configurazione.
- **Non** tenti di usare le cartucce con altri dispositivi.
- **Non** condivida le cartucce o il dispositivo con altre persone.
- **Non** agiti le cartucce o il dispositivo contenente una cartuccia.
- **Non** riutilizzi le cartucce dopo la rimozione del cappuccio dell'ago.
- Presti attenzione a non versare liquidi sulle cartucce o sul dispositivo. Non risciacqui né metta le cartucce o il dispositivo sotto l'acqua.
- Faccia riferimento al Manuale utente del dispositivo aggiuntivo per l'accesso ai menu, l'utilizzo della cartuccia di formazione, la modalità di utilizzo avanzato e la risoluzione dei problemi associati ai messaggi di errore.

### Conservazione

- Conservi le cartucce nel frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. **Non** congeli le cartucce. **Non** conservi le cartucce nel dispositivo.
- Conservi le cartucce nella confezione originale fino al momento dell'uso, per proteggere il prodotto dalla luce diretta del sole.
- Può conservare le cartucce a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 4 settimane. **Non** le riponga nel frigorifero dopo che hanno raggiunto la temperatura ambiente.
- Conservi le cartucce e il dispositivo fuori dalla vista e dalla portata di bambini e adolescenti.
- Faccia riferimento al Manuale utente del dispositivo per istruzioni su come conservare e pulire il dispositivo.

### Materiale necessario

- **Disponga** il seguente materiale su una superficie piana pulita:
  - o confezione di Enbrel contenente le cartucce
  - o dispositivo SMARTCLIC
  - o tamponi imbevuti di alcol
  - o batuffoli di cotone o tamponi di garza puliti (non inclusi)
  - o un contenitore per oggetti taglienti idoneo (non incluso)
- **Non** usi il prodotto se la confezione è caduta o danneggiata.  
**Nota:** se non dispone di tutto il materiale necessario, si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento.

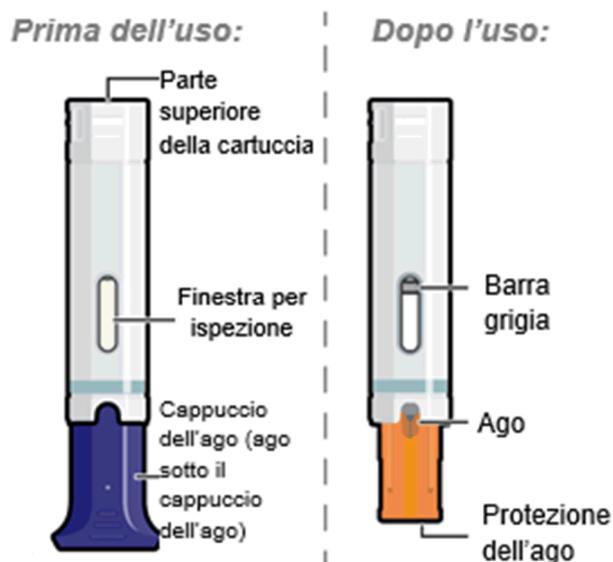
## Il dispositivo:

Fare riferimento al Manuale utente per maggiori informazioni.

### Parte superiore del dispositivo



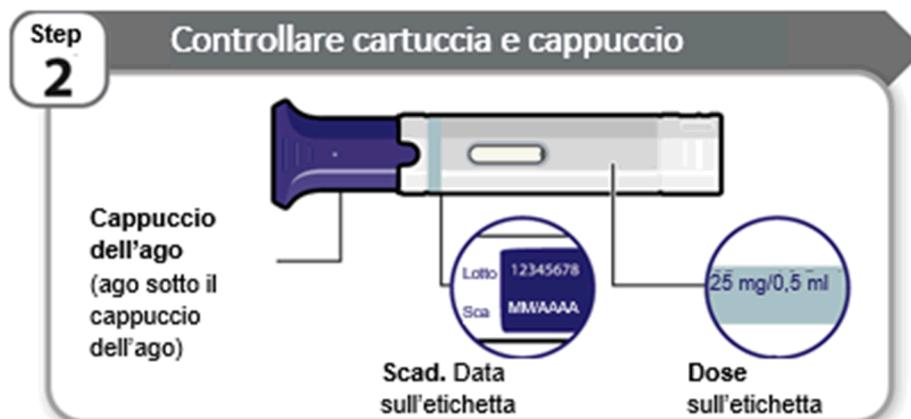
## La cartuccia:



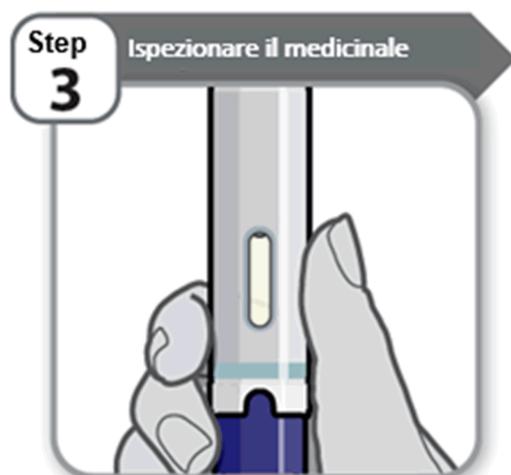
## Procedura di preparazione



- **Rimuova** 1 cartuccia dal vassoio all'interno della confezione.
- **Riponga** la scatola e il vassoio nel frigorifero insieme a eventuali cartucce inutilizzate.
- **Si lavi** e asciughi le mani.
- Per un'iniezione più confortevole, lasci la cartuccia a temperatura ambiente per circa **15-30 minuti**, lontano dalla luce diretta del sole.  
**Non** usi altri metodi per riscaldare la cartuccia.



- **Controlli** la data di scadenza e la dose del medicinale stampate sull'etichetta. **Non** usi il prodotto se la data di scadenza è stata superata o se le è stata prescritta una dose diversa.
- **Controlli** la cartuccia, **non** la usi se:
  - o è caduta, anche se non sembra danneggiata
  - o è danneggiata
  - o il cappuccio dell'ago è allentato
  - o è stata congelata o esposta al calore
  - o è stata a temperatura ambiente per più di 4 settimane
  - o è stata riposta in frigorifero dopo aver raggiunto la temperatura ambiente
- **Non** rimuova il cappuccio dell'ago fino a quando non le sarà richiesto di farlo.



- **Ispezioni** il medicinale attraverso la finestra per ispezione, la soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. È normale.
- **Non** usi questo medicinale se presenta alterazioni di colore o appare torbido oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.
- **Non** agiti la cartuccia.  
**Nota:** per eventuali domande sul medicinale, si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento.



- **Scelga sempre** un punto dell'addome, della parte alta della coscia o dell'area esterna della parte alta del braccio (solo personale sanitario).
- **Scelga** un sito di iniezione ad almeno 3 cm di distanza dal sito dell'ultima iniezione e ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- **Non** esegua l'iniezione in aree in cui sono presenti ossa o aree in cui la pelle è lesionata, livida, arrossata, dolente (sensibile) o rigida. Eviti di eseguire l'iniezione in aree con cicatrici o smagliature.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso i vestiti.  
**Nota:** se soffre di psoriasi, **non** esegua l'iniezione direttamente nelle aree in cui la pelle è in rilievo, ispessita, arrossata o squamata oppure sulle lesioni.
- **Pulisca** il sito di iniezione con il tampone imbevuto di alcol fornito e **attenda che si asciughi**.

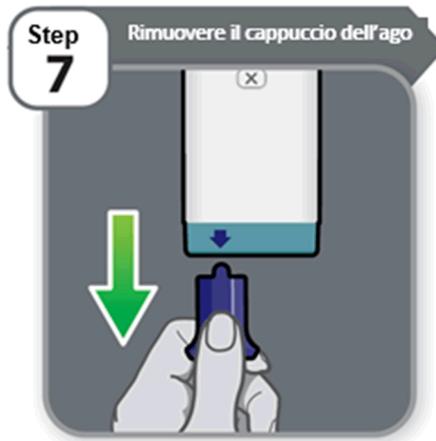


- **Pulisci** l'estremità di iniezione del dispositivo con il tampone imbevuto di alcol fornito separatamente.
- **Attenda** che l'estremità di iniezione si asciughi prima di procedere all'iniezione.

### Procedura di iniezione



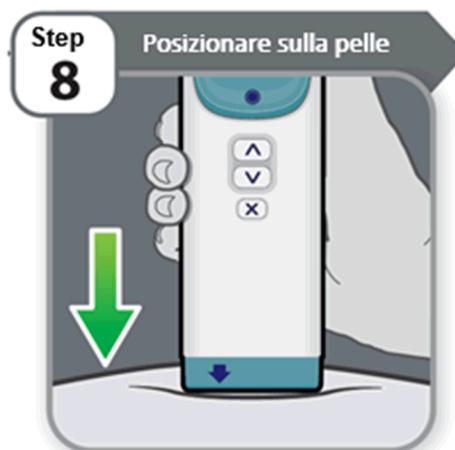
- **Prema** con decisione la cartuccia **dritta** attraverso la porta della cartuccia, senza ruotare il dispositivo, fino a che non avverte di aver premuto fino in fondo. Il dispositivo si accenderà una volta inserita correttamente la cartuccia.
- **Controlli** che il display indichi 25 mg e che la data di scadenza non sia stata superata.  
**Nota:** il dispositivo si spegnerà dopo 90 secondi di inattività. Tenga premuto il pulsante di iniezione per riaccendere il dispositivo.



- **Rimuova** il cappuccio dell'ago tirandolo con decisione verso il basso.
- **Smaltisca** il cappuccio dell'ago in un contenitore per oggetti taglienti idoneo.
- **Esegua** l'iniezione immediatamente dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- **Non** rimetta il cappuccio dell'ago.

**Attenzione:** non inserisca le dita nel dispositivo dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago per evitare ferite da puntura d'ago.

**Nota:** pr annullare l'iniezione ed espellere la cartuccia, prema il pulsante Annulla/Espelli  per 1 secondo.



- **Posizioni** il dispositivo con la **freccia blu** rivolta a 90 gradi verso il sito di iniezione.
- **Si assicur**i di riuscire a vedere il display del dispositivo.
- **Non** pizzichi la pelle intorno al sito di iniezione.

**Attenzione:** in caso di caduta del dispositivo con la cartuccia inserita, espella e smaltisca la cartuccia.

Faccia riferimento alla pagina Risoluzione dei problemi del Manuale utente del dispositivo.



- **Tenga premuto** il pulsante di iniezione per iniziare l'iniezione quando indicato dal display.  
**Nota:** può rilasciare il pulsante di iniezione dopo l'inizio dell'iniezione.



- **Tenga premuto** il dispositivo contro la pelle e attenda l'erogazione del medicinale.
  - **Guardi** il display del dispositivo.
  - **Non** muova, inclini o rimuova il dispositivo dalla pelle fino a quando non le sarà richiesto di farlo sul display.
- Nota:** se rimuove il dispositivo prima di quando indicato, **non** lo posizioni nuovamente sul sito di iniezione né esegua l'iniezione di un'altra dose. Si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento per avere indicazioni.



- **Sollevi e tenga** il dispositivo lontano dalla pelle. Il dispositivo indicherà sul display che l'iniezione è completata.
- **Attenda.** La cartuccia verrà parzialmente espulsa dalla parte inferiore del dispositivo. Potrebbe richiedere fino a 10 secondi.  
**Non** copra la parte inferiore del dispositivo in questo intervallo di tempo.  
**Non** inserisca le dita nel dispositivo poiché in questo intervallo di tempo verrà esposto l'ago.
- Se nota del sangue, prema un batuffolo di cotone o della garza sopra il sito di iniezione fino a quando non cessa il sanguinamento. **Non** strofini.



- **Estragga** la cartuccia una volta parzialmente espulsa dal dispositivo.
- **Controlli** che il medicinale nella cartuccia sia esaurito verificando che nella finestra per ispezione sia visibile una barra grigia. Se non lo è, potrebbe non aver iniettato la dose completa. Si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento per avere indicazioni.
- **Non** riutilizzi né reinserta la cartuccia nel dispositivo.
- **Smaltisca** la cartuccia usata immediatamente in un contenitore per oggetti taglienti idoneo, come indicato dal suo operatore sanitario o farmacista di riferimento e in conformità alle leggi locali in materia di salute e sicurezza.

--Fine delle Istruzioni per l'uso--

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione etanercept

**Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enbrel.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

Le informazioni in questo foglio illustrativo sono suddivise nei seguenti 6 paragrafi:

1. Cos'è Enbrel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel
3. Come usare Enbrel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enbrel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni (vedere Istruzioni per l'uso)

#### 1. Cos'è Enbrel e a cosa serve

Enbrel è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Enbrel agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Enbrel può essere utilizzato per il trattamento dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave, dell'**artrite psoriasica**, della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**, e della **psoriasi** da moderata a grave - in ciascun caso solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'artrite reumatoide, Enbrel è utilizzato usualmente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Enbrel può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con artrite psoriasica con coinvolgimento di articolazioni multiple, Enbrel può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane. Per i pazienti con articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie (ad esempio mani, polsi e piedi), Enbrel può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Enbrel è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:

- Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni
- Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Enbrel

### Non usi Enbrel

- Se lei, o il bambino, siete allergici ad etanercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Enbrel (elencati al paragrafo 6). Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- Se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'infezione grave del sangue chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- Se lei, o il bambino, avete un'infezione di qualunque tipo. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Enbrel.

- **Reazioni allergiche:** se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Enbrel e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Enbrel.
- **Infezioni/diabete:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Enbrel.
- **Tubercolosi:** poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Enbrel, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Enbrel. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Enbrel. Il trattamento con Enbrel può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Enbrel.
- **Epatite C:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Enbrel qualora l'infezione peggiori.

- **Disturbi del sangue:** richiama immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Enbrel.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Enbrel è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Enbrel deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Enbrel. Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Enbrel possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Enbrel o con altri medicinali che agiscono come Enbrel hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Enbrel hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Enbrel. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Lattice:** la copertura dell'ago è fatta di lattice (gomma naturale essiccata). Contatti il medico prima di usare Enbrel nel caso che la copertura dell'ago venga maneggiata da, o nel caso che Enbrel venga somministrato ad, una persona con nota o possibile ipersensibilità (allergia) al lattice.
- **Abuso di alcol:** Enbrel non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Enbrel non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state assumendo Enbrel.

## Bambini e adolescenti

Vaccinazioni: se possibile, prima di utilizzare Enbrel, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Enbrel. Consulti il pediatra prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Enbrel non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

## Altri medicinali ed Enbrel

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica. Lei o il bambino non dovete utilizzare Enbrel insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

## **Gravidanza e allattamento**

Enbrel deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Enbrel durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto Enbrel in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto Enbrel o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto Enbrel durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Enbrel. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Enbrel durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che l'utilizzo di Enbrel possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

## **Enbrel contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Enbrel**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Enbrel sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

La cartuccia per dispositivo di somministrazione è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

### **Dose per pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)**

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Enbrel.

#### Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Enbrel e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Enbrel non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

La dose e la frequenza di dosaggio appropriate per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di Enbrel (10 mg, 25 mg o 50 mg).

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata due volte a settimana, o 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, la dose usuale è di 0,8 mg di Enbrel per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Enbrel non ha alcun effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

### **Modo e via di somministrazione**

Enbrel è somministrato tramite iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Enbrel può essere assunto con o senza cibo e bevande.

**Istruzioni dettagliate su come iniettare Enbrel sono fornite in “Istruzioni per l'uso”.** Non misceli la soluzione di Enbrel con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Enbrel deve essere utilizzato.

### **Se usa più Enbrel di quanto deve**

Se ha usato più Enbrel di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), parli immediatamente con un medico o un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di prendere Enbrel**

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Enbrel**

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Enbrel. Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Enbrel; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

##### Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni.
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore.
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o insorgenza di debolezza in un braccio o in una gamba.
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra.
- **Sintomi di tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle.
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione.
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento.
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se questi sintomi si presentano, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Enbrel comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
  - Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito,

dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.

- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):  
Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
  - Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000):  
Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; patologie del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000): incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

### Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Enbrel**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Tenere la cartuccia per dispositivo di somministrazione nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una cartuccia per dispositivo di somministrazione dal frigorifero attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Enbrel nella cartuccia per dispositivo di somministrazione raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Le cartucce per dispositivo di somministrazione possono essere conservate a temperatura ambiente (fino a 25°C) fino a 4 settimane, per una sola volta, accertandosi che siano protette dalla luce; dopo tale periodo non possono essere riposte nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Enbrel deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui il dispositivo di somministrazione di Enbrel è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Enbrel deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della cartuccia per dispositivo di somministrazione guardando attraverso la finestra per ispezione. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Enbrel. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Enbrel**

#### Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Il principio attivo di Enbrel è etanercept. Ogni cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene 1,0 mL di soluzione, contenente 50 mg di etanercept.

Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, L-arginina cloridrato, sodio fosfato monobasico diidrato e sodio fosfato dibasico diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Enbrel e contenuto della confezione**

Enbrel è fornito come soluzione iniettabile in una cartuccia per dispositivo di somministrazione pronta all'uso. La cartuccia per dispositivo di somministrazione deve essere utilizzata con il dispositivo

SMARTCLIC. Il dispositivo è fornito separatamente. La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro.

Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in cartuccia per dispositivo di somministrazione

Le confezioni contengono 2, 4 o 12 cartucce per dispositivo di somministrazione con 4, 8 o 24 tamponi con alcol. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutske 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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

# Istruzioni per l'uso

## *Enbrel*

(etanercept)

50 mg/1 mL

Solo per iniezione sottocutanea

### Informazioni importanti

- Conservi queste Istruzioni per l'uso in quanto illustrano in modo dettagliato come preparare e somministrare un'iniezione.
- Utilizzi Enbrel solo dopo aver letto e compreso queste Istruzioni per l'uso.
- Utilizzi Enbrel solo dopo aver ricevuto la formazione dal suo operatore sanitario di riferimento.
- La cartuccia per dispositivo di somministrazione contiene una monodose di Enbrel e deve essere utilizzata solo con il dispositivo SMARTCLIC.
- In queste Istruzioni per l'uso si farà riferimento alla cartuccia per dispositivo di somministrazione e al dispositivo SMARTCLIC come "cartuccia" e "dispositivo".
- Se questa è la prima volta che utilizza il dispositivo, si assicuri di seguire le istruzioni di configurazione nel Manuale utente dedicato. Non potrà utilizzare il dispositivo fino a quando non avrà completato la configurazione.
- **Non** tenti di usare le cartucce con altri dispositivi.
- **Non** condivida le cartucce o il dispositivo con altre persone.
- **Non** agiti le cartucce o il dispositivo contenente una cartuccia.
- **Non** riutilizzi le cartucce dopo la rimozione del cappuccio dell'ago.
- Presti attenzione a non versare liquidi sulle cartucce o sul dispositivo. Non risciacqui né metta le cartucce o il dispositivo sotto l'acqua.
- Faccia riferimento al Manuale utente del dispositivo aggiuntivo per l'accesso ai menu, l'utilizzo della cartuccia di formazione, la modalità di utilizzo avanzato e la risoluzione dei problemi associati ai messaggi di errore.

### Conservazione

- Conservi le cartucce nel frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. **Non** congeli le cartucce. **Non** conservi le cartucce nel dispositivo.
- Conservi le cartucce nella confezione originale fino al momento dell'uso, per proteggere il prodotto dalla luce diretta del sole.
- Può conservare le cartucce a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 4 settimane. **Non** le riponga nel frigorifero dopo che hanno raggiunto la temperatura ambiente.
- Conservi le cartucce e il dispositivo fuori dalla vista e dalla portata di bambini e adolescenti.
- Faccia riferimento al Manuale utente del dispositivo per istruzioni su come conservare e pulire il dispositivo.

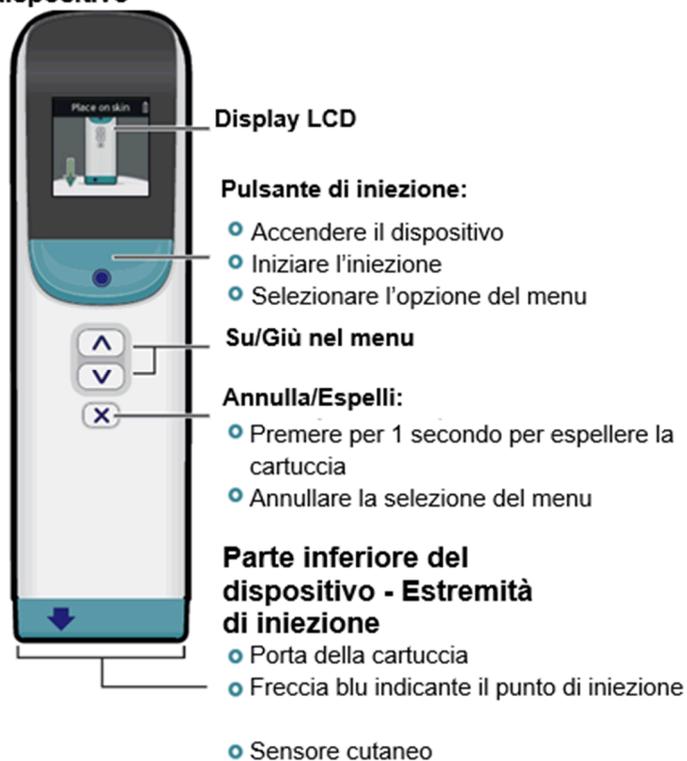
### Materiale necessario

- **Disponga** il seguente materiale su una superficie piana pulita:
  - o confezione di Enbrel contenente le cartucce
  - o dispositivo SMARTCLIC
  - o tamponi imbevuti di alcol
  - o batuffoli di cotone o tamponi di garza puliti (non inclusi)
  - o un contenitore per oggetti taglienti idoneo (non incluso)
- **Non** usi il prodotto se la confezione è caduta o danneggiata.  
**Nota:** se non dispone di tutto il materiale necessario, si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento.

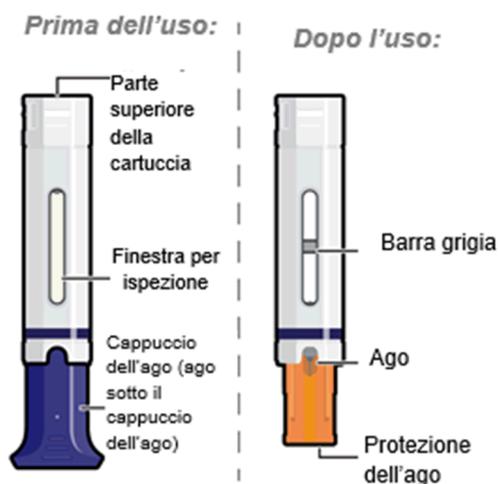
## Il dispositivo:

Fare riferimento al Manuale utente per maggiori informazioni.

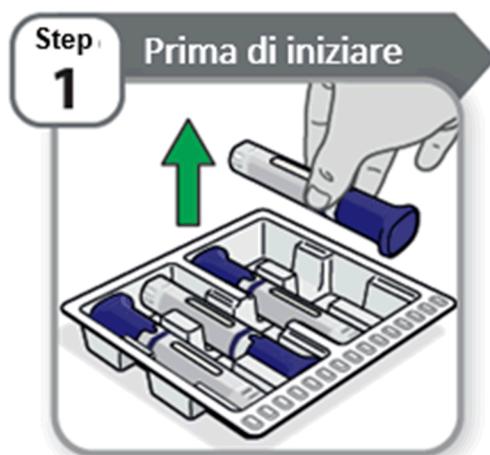
### Parte superiore del dispositivo



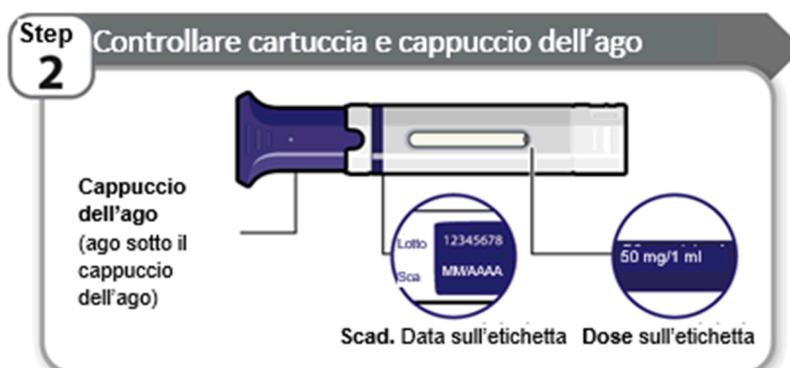
## La cartuccia:



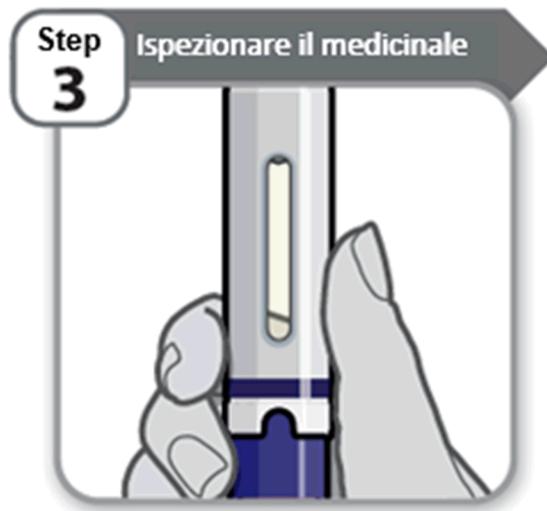
## Procedura di preparazione



- **Rimuova** 1 cartuccia dal vassoio all'interno della confezione.
- **Riponga** la scatola e il vassoio nel frigorifero insieme a eventuali cartucce inutilizzate.
- **Si lavi** e asciughi le mani.
- Per un'iniezione più confortevole, lasci la cartuccia a temperatura ambiente per circa **15-30 minuti**, lontano dalla luce diretta del sole.  
**Non** usi altri metodi per riscaldare la cartuccia.



- **Controlli** la data di scadenza e la dose del medicinale stampate sull'etichetta. **Non** usi il prodotto se la data di scadenza è stata superata o se le è stata prescritta una dose diversa.
- **Controlli** la cartuccia, **non** la usi se:
  - o è caduta, anche se non sembra danneggiata
  - o è danneggiata
  - o il cappuccio dell'ago è allentato
  - o è stata congelata o esposta al calore
  - o è stata a temperatura ambiente per più di 4 settimane
  - o è stata riposta in frigorifero dopo aver raggiunto la temperatura ambiente
- **Non** rimuova il cappuccio dell'ago fino a quando non le sarà richiesto di farlo.



- **Ispezioni** il medicinale attraverso la finestra per ispezione, la soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro o marrone chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. È normale.
- **Non** usi questo medicinale se presenta alterazioni di colore o appare torbido oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.
- **Non** agiti la cartuccia.  
**Nota:** per eventuali domande sul medicinale, si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento.



- **Scelga sempre** un punto dell'addome, della parte alta della coscia o dell'area esterna della parte alta del braccio (solo personale sanitario).
- **Scelga** un sito di iniezione ad almeno 3 cm di distanza dal sito dell'ultima iniezione e ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- **Non** esegua l'iniezione in aree in cui sono presenti ossa o aree in cui la pelle è lesionata, livida, arrossata, dolente (sensibile) o rigida. Eviti di eseguire l'iniezione in aree con cicatrici o smagliature.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso i vestiti.  
**Nota:** se soffre di psoriasi, **non** esegua l'iniezione direttamente nelle aree in cui la pelle è in rilievo, ispessita, arrossata o squamata oppure sulle lesioni.
- **Pulisca** il sito di iniezione con il tampone imbevuto di alcol fornito e **attenda che si asciughi**.

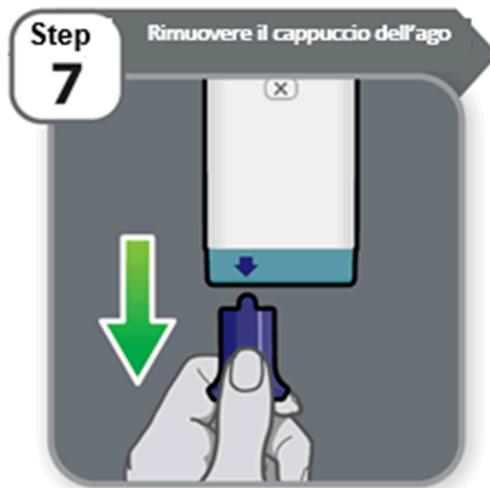


- **Pulisca** l'estremità di iniezione del dispositivo con il tampone imbevuto di alcol fornito separatamente.
- **Attenda** che l'estremità di iniezione si asciughi prima di procedere all'iniezione.

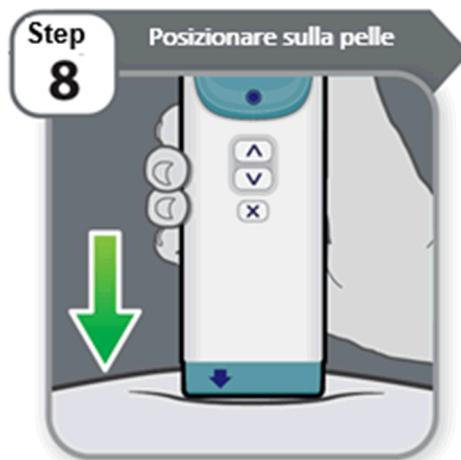
### Procedura di iniezione



- **Prema** con decisione la cartuccia **dritta** attraverso la porta della cartuccia, senza ruotare il dispositivo, fino a che non avverte di aver premuto fino in fondo. Il dispositivo si accenderà una volta inserita correttamente la cartuccia.
- **Controlli** che il display indichi 50 mg e che la data di scadenza non sia stata superata.  
**Nota:** il dispositivo si spegnerà dopo 90 secondi di inattività. Tenga premuto il pulsante di iniezione per riaccendere il dispositivo.



- **Rimuova** il cappuccio dell'ago tirandolo con decisione verso il basso.
  - **Smaltisca** il cappuccio dell'ago in un contenitore per oggetti taglienti idoneo.
  - **Esegua** l'iniezione immediatamente dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
  - **Non** rimetta il cappuccio dell'ago.
- Attenzione:** non inserisca le dita nel dispositivo dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago per evitare ferite da puntura d'ago.
- Nota:** per annullare l'iniezione ed espellere la cartuccia, prema il pulsante Annulla/Espelli  per 1 secondo.



- **Posizioni** il dispositivo con la **freccia blu** rivolta a 90 gradi verso il sito di iniezione.
  - **Si assicur**i di riuscire a vedere il display del dispositivo.
  - **Non** pizzichi la pelle intorno al sito di iniezione.
- Attenzione:** in caso di caduta del dispositivo con la cartuccia inserita, espella e smaltisca la cartuccia.
- Faccia riferimento alla pagina Risoluzione dei problemi del Manuale utente del dispositivo.



- **Tenga premuto** il pulsante di iniezione per iniziare l'iniezione quando indicato dal display.  
**Nota:** può rilasciare il pulsante di iniezione dopo l'inizio dell'iniezione.



- **Tenga premuto** il dispositivo contro la pelle e attenda l'erogazione del medicinale.
- **Guardi** il display del dispositivo.
- **Non** muova, inclini o rimuova il dispositivo dalla pelle fino a quando non le sarà richiesto di farlo sul display.  
**Nota:** se rimuove il dispositivo prima di quando indicato, **non** lo posizioni nuovamente sul sito di iniezione né esegua l'iniezione di un'altra dose. Si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento per avere indicazioni.



- **Sollevi e tenga** il dispositivo lontano dalla pelle. Il dispositivo indicherà sul display che l'iniezione è completata.
- **Attenda.** La cartuccia verrà parzialmente espulsa dalla parte inferiore del dispositivo. Potrebbe richiedere fino a 10 secondi.  
**Non** copra la parte inferiore del dispositivo in questo intervallo di tempo.  
**Non** inserisca le dita nel dispositivo poiché in questo intervallo di tempo verrà esposto l'ago.
- Se nota del sangue, prema un batuffolo di cotone o della garza sopra il sito di iniezione fino a quando non cessa il sanguinamento. **Non** strofini.



- **Estragga** la cartuccia una volta parzialmente espulsa dal dispositivo.
- **Controlli** che il medicinale nella cartuccia sia esaurito verificando che nella finestra per ispezione sia visibile una barra grigia. Se non lo è, potrebbe non aver iniettato la dose completa. Si rivolga al suo operatore sanitario di riferimento per avere indicazioni.
- **Non** riutilizzi né reinserta la cartuccia nel dispositivo.
- **Smaltisca** la cartuccia usata immediatamente in un contenitore per oggetti taglienti idoneo, come indicato dal suo operatore sanitario o farmacista di riferimento e in conformità alle leggi locali in materia di salute e sicurezza.

--Fine delle Istruzioni per l'uso--