

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

### Osiowa spondyloartropatia

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

#### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

### Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyki zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyki zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

### Dawkowanie

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

#### *Łuszczyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

##### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

##### *Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)*

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu

łuszczyca zwykła (plackowata).

#### Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

#### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad

medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

#### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

#### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

#### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

## Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

## Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

*Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

## *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo

spordyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

### Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladeść). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinęcia się zespołu demielinizacyjnego.

### Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel



stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

#### Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ( $< 0,1\%$ ) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

#### Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

#### Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

#### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym

zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

#### *Dzieci i młodzież*

##### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ( $n = 370$ ) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ( $n = 164$ ) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ( $n = 425$ ) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ( $n = 3497$ ) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

### Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

##### Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                                      | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10                                                                  | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                             | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                            | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10 000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                                 | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )* |                                | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza                          |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                                 | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                |                                | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                                    |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                                 | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                  | niedokrwistość aplastyczna*    | histiocytoza z erytrofagocytzą (zespół aktywacji makrofagów)*                               |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                         |                                | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | ból głowy                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                                                      | przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie                               |                                |                                                                                             |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                   | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                           | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10 000        | Częstość<br>nieznana<br>(nie może być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                         |                                |                                                                                                            | nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia oka                                                 |                         |                                | zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia serca                                               |                         |                                | nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)                                        | nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                         |                                |                                                                                                            | choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                         |                                | nieswoiste zapalenie jelit                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                         |                                | zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*                                                                  | autoimmunologiczne zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |                                                                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                         | świąd, wysypka                 | obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości),                                                                                                                                                                                                                   | martwica toksyczno-rozplywna naskórka |                                                                                             |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                                       | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                       | Bardzo rzadko<br>< 1/10 000 | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                                               |                                | dłoni i stóp),<br>pokrzywka, zmiany<br>łuszczycopodobne | rumień<br>wielopostaciowy,<br>reakcje<br>liszajowate                                                      |                             |                                                                              |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                                               |                                |                                                         | skórny toczень<br>rumieniowaty,<br>podostry skórny<br>toczeń<br>rumieniowaty,<br>zespół<br>toczniopodobny |                             |                                                                              |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                                               |                                |                                                         | kłębuszkowe<br>zapalenie nerek                                                                            |                             |                                                                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | reakcje w miejscu<br>wstrzyknięcia (w tym<br>krwawienie,<br>zasinienie,<br>rumień,<br>świąd, ból,<br>obrzęk)* | gorączka                       |                                                         |                                                                                                           |                             |                                                                              |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kałek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po



wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórno.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000 \text{ mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

#### Dzieci i młodzież

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów

z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

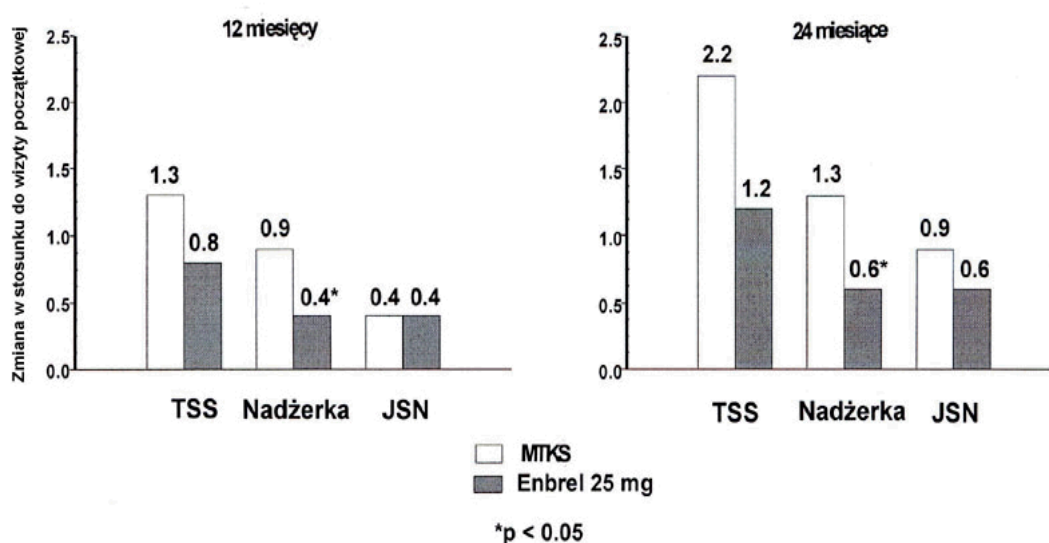
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata**



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

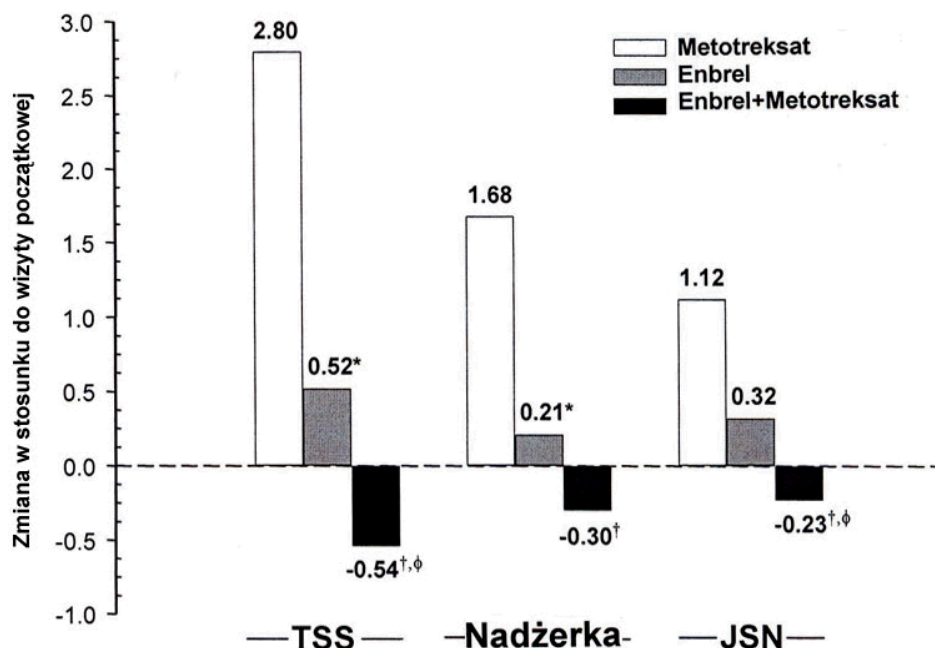
**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| <b>Punkt końcowy</b>               | <b>Metotreksat<br/>(n = 228)</b> | <b>Enbrel<br/>(n = 223)</b> | <b>Enbrel +<br/>Metotreksat<br/>(n = 231)</b> |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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>                         |                                  |                             |                                               |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                              | 5,7                         | 5,5                                           |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                              | 3,0                         | 2,3 <sup>†,φ</sup>                            |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                              | 18%                         | 37% <sup>†,φ</sup>                            |
| <b>HAQ</b>                         |                                  |                             |                                               |
| Początek                           | 1,7                              | 1,7                         | 1,8                                           |
| 52. tydzień                        | 1,1                              | 1,0                         | 0,8 <sup>†,φ</sup>                            |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie  
b: Średnie wartości dla DAS  
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6  
Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i  
φ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* =  $p < 0,05$  dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i  $\phi$  =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS  $\leq 0,5$ ) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

*Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym

zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy  $\geq 2$  cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach  $\leq 25$  mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórną dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

| <b>Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów<br/>uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo</b> |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                      | % pacjentów        |                                |
|                                                                                                                      | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>Odpowiedź w łuszczycowym<br/>zapaleniu stawów</b>                                                                 |                    |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 15                 | 59 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 13                 | 50 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 50</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 38 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 37 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 70</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 0                  | 11 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 1                  | 9 <sup>c</sup>                 |
| <b>PsARC</b>                                                                                                         |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 31                 | 72 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 23                 | 70 <sup>b</sup>                |

a: 25 mg produktu Enbrel podskórną, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ( $p < 0,001$ ), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ( $p < 0,001$ ).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były



oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS  $\leq 0,5$ ) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%,  $p \leq 0,001$ ). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

| <b>Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS</b> |                      |                           |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Czas                                           | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. miesiąc                                    | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.  $p = 0,0001$

W badaniu z podwójnie ślełą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### *Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja  $\geq 30$  wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja  $\geq 30$  dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała  $\geq 20\%$  poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

| <b>Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo</b> |                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                                                                                          | Procent pacjentów  |                   |
| Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa                                        | Placebo<br>N = 139 | Enbrel<br>N = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 22                 | 46 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 23                 | 58 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 50</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 7                  | 24 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 10                 | 42 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 70</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 2                  | 12 <sup>b</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 5                  | 28 <sup>b</sup>   |
| a: $p < 0,001$ , Enbrel vs. Placebo                                                                      |                    |                   |
| b: $p = 0,002$ , Enbrel vs. Placebo                                                                      |                    |                   |

Wśród pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

#### *Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych*

##### *Badanie 1*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej Enbrel zaobserwowano statystycznie istotną

poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe**

| Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą w 12. tygodniu | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 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>         |
| Częściowa remisja ASAS                                                 | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                                                            | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  i c:  $< 0,05$ ; odpowiednio między grupami otrzymującymi Enbrel i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących Enbrel. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej Enbrel ( $n = 95$ ) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ( $n = 105$ ;  $p < 0,001$ ). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących Enbrel, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ( $n=153$ ) i 1,40 dla kręgosłupa ( $n=154$ ).

W grupie otrzymującej Enbrel, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

## Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia produktu Enbrel w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP)  $> 3$  mg/l] oraz objawy

czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało produkt Enbrel w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu produktu Enbrel. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu produktem Enbrel, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia produktu Enbrel wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie produktem Enbrel.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie produktem Enbrel (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1),  $p < 0,0001$ .

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu produktem Enbrel w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI  $< 50$  lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel ( $n=57$ ) lub placebo ( $n=55$ ) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w

tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

#### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

| Odpowiedź na leczenie (%)                               | Badanie 2                      |                        |                                     |                        | Badanie 3                           |                                |                  | Badanie 4    |                               |                  |                          |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|-------------------------------|------------------|--------------------------|
|                                                         | Placebo<br>n = 166<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----       |                                     |                        |                                     | Placebo<br>n = 193<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |              | Placebo<br>n = 46<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                          |
|                                                         |                                | 25 mg<br>BIW           |                                     | 50 mg<br>BIW           |                                     |                                | 25 mg<br>BIW     | 50 mg<br>BIW |                               | 50 mg<br>QW      | 50 mg<br>QW              |
|                                                         |                                | n =                    | n =                                 | n =                    | n =                                 |                                | n = 196          | n = 196      |                               | n = 96           | n = 90                   |
|                                                         |                                | 162<br>tyd<br>z.<br>12 | 162<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> | 164<br>tyd<br>z.<br>12 | 164<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> |                                | tydz.<br>12      | tydz.<br>12  |                               | tydz. 12         | tydz.<br>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> ,<br>wyraźny<br>lub prawie<br>wyraźny | 5                              | 34*                    | 39                                  | 49*                    | 55                                  | 4                              | 39*              | 57*          | 4                             | 39*              | 64                       |

\* $p \leq 0,0001$  porównywany z placebo

- Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI  $\geq$  150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wyniósł 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy

działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W

części 2., pacjenci u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii ( $n=103$ ), w skojarzeniu z metotreksatem ( $n=294$ ) lub metotreksatu w monoterapii ( $n=197$ ) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem ( $n=127$ ), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało

leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA „czysta” lub „prawie czysta”, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{\max}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

##### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnęte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol (E421)

Sacharoza

Trometamol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po rekonstytucji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste fiołki (2 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony.

Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiołki produktu Enbrel i 8 gazików nasączonych alkoholem.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po rekonstytucji, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiołce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiołki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE  
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

### Osiowa spondyloartropatia

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

#### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

### Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyki zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyki zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

### Dawkowanie

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

#### *Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

#### *Łuszczyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

##### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat.

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

##### *Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)*

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu

łuszczyca zwykła (plackowata).

#### Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

#### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad



medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

#### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

#### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

#### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

## Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Gumowa nasadka (zamknięcie) strzykawki z rozpuszczalnikiem zawiera lateks (suchy kauczuk naturalny), który może powodować reakcje nadwrażliwości w przypadku obchodzenia się z produktem Enbrel lub jego podawania przez osoby lub osobom ze stwierdzoną lub podejrzaną nadwrażliwością na lateks.

## Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

### *Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory

złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

#### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

#### Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądność). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

#### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

### Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

### Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ( $< 0,1\%$ ) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

### Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

### Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

### *Dzieci i młodzież*

#### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

##### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ( $n = 370$ ) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ( $n = 164$ ) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ( $n = 425$ ) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ( $n = 3497$ ) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

##### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

## Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

#### Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                                      | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10                                                                | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                             | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                 | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podsta<br>wie<br>dostępny<br>ch danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                               | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )*                                      |                                   | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza                                  |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                               | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                                                     |                                   | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                                            |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                               | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                                                       | niedokrwistość aplastyczna*       | histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów)*                                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstanie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                                                              |                                   | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | ból głowy                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                      | przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), |                                   |                                                                                                     |



| Klasyfikacja układów i narządów                                            | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                                                      | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                              | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000                   | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podsta<br>wie<br>dostępny<br>ch danych) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |                         |                                |                                                                                                                                                                                               | przypadki<br>obwodowych<br>polineuropatii<br>demyelinizacyj-<br>nych, w tym<br>zespół Guillaina-<br>Barrégo,<br>przewlekła<br>zapalna<br>polineuropatia<br>demyelinizacyjna,<br>polineuropatia<br>demyelinizacyjna<br>i wieloogniskowa<br>neuropatia<br>ruchowa (patrz<br>punkt 4.4),<br>drgawki |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>oka                                                          |                         |                                | zapalenie błony<br>naczyniowej oka,<br>zapalenie<br>twardówki                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>serca                                                        |                         |                                | nasilenie objawów<br>zastoinowej<br>niewydolności<br>serca (patrz punkt<br>4.4)                                                                                                               | nowo rozpoznana<br>zastoinowa<br>niewydolność<br>serca (patrz punkt<br>4.4)                                                                                                                                                                                                                      |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>układu<br>oddechowego, klatki<br>piersiowej i<br>śródpierśia |                         |                                |                                                                                                                                                                                               | choroba<br>śródmiąższowa<br>płuc (w tym<br>zapalenie płuc<br>oraz zwłóknienie<br>płuc)*                                                                                                                                                                                                          |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>żołądka i<br>jelit                                           |                         |                                | nieswoiste<br>zapalenie jelit                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>wątroby i<br>dróg<br>żółciowych                              |                         |                                | zwiększona<br>aktywność<br>enzymów<br>wątrobowych*                                                                                                                                            | autoimmunolo-<br>giczne zapalenie<br>wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                                                                                     |
| Zaburzenia<br>skóry i<br>tkanki<br>podskórnej                              |                         | świąd,<br>wysypka              | obrzęk<br>naczynioruchowy,<br>łuszczyca (w tym<br>nowe<br>zachorowanie lub<br>nasilenie oraz<br>łuszczyca<br>krostkowa,<br>głównie dłoni i<br>stóp), pokrzywka,<br>zmiany<br>łuszczycopodobne | zespół Stevensa-<br>Johnsona,<br>zapalenie naczyń<br>skóry (w tym<br>zapalenie naczyń<br>z<br>nadwrażliwości),<br>rumień<br>wielopostaciowy,<br>reakcje<br>liszajowate                                                                                                                           | martwica<br>toksyczna<br>-<br>rozplywna<br>naskórka |                                                                                                     |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                     | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyst często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100 | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                      | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podsta<br>wie<br>dostępny<br>ch danych) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                             |                                |                                           | skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny |                                   |                                                                                                     |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                             |                                |                                           | kłębuszkowe zapalenie nerek                                                              |                                   |                                                                                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)* | gorączka                       |                                           |                                                                                          |                                   |                                                                                                     |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

##### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u

których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

#### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skróconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórniego.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000 \text{ mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

## Dzieci i młodzież

### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część I otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75 kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie

więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

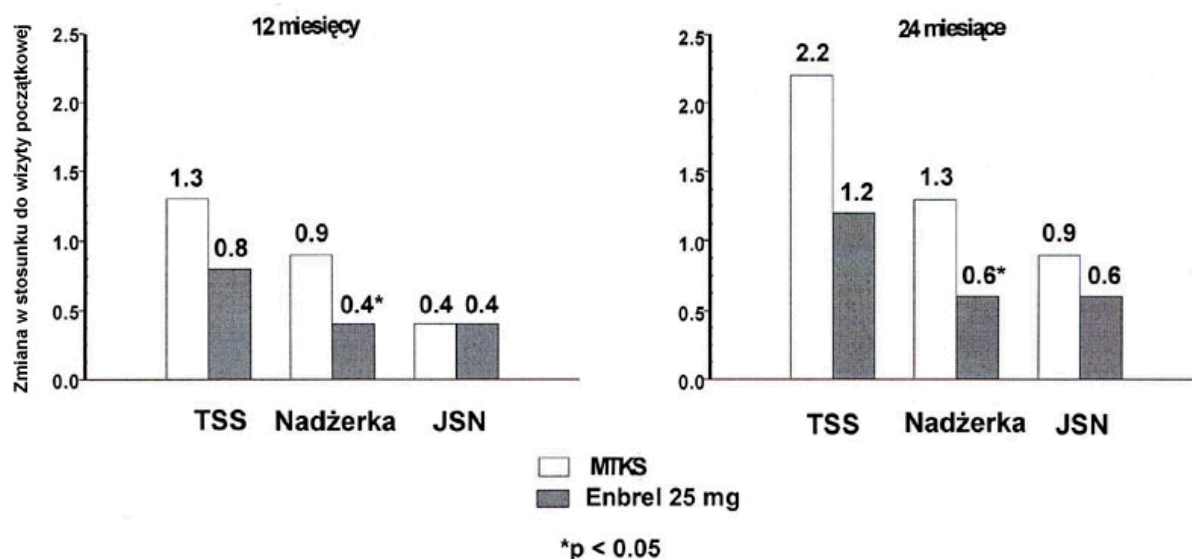
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12.

jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

### Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

### Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

| Punkt końcowy                      | Metotreksat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Metotreksat<br>(n = 231) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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>                         |                          |                     |                                      |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                      | 5,7                 | 5,5                                  |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                 | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                      | 18%                 | 37% <sup>†,ϕ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                         |                          |                     |                                      |



**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| Punkt końcowy | Metotreksat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Metotreksat<br>(n = 231) |
|---------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Początek      | 1,7                      | 1,7                 | 1,8                                  |
| 52. tydzień   | 1,1                      | 1,0                 | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                   |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

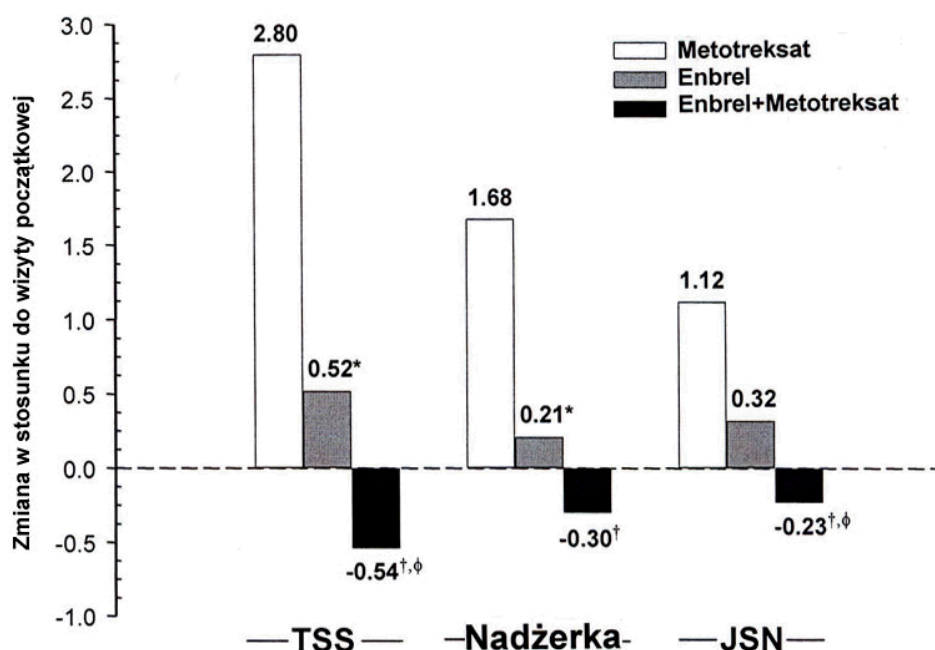
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i

ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* = p < 0,05 dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat,

† = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤ 0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z

grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy  $\geq 2$  cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesiące) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach  $\leq 25$  mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórną dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

| <b>Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów<br/>uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo</b> |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                      | % pacjentów        |                                |
|                                                                                                                      | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| Odpowiedź w łuszczycowym<br>zapaleniu stawów                                                                         |                    |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 15                 | 59 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 13                 | 50 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 50</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 38 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 37 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 70</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 0                  | 11 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 1                  | 9 <sup>c</sup>                 |

**Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów  
uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo**

|                                                           | % pacjentów        |                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                           | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| Odpowiedź w łuszczycowym<br>zapaleniu stawów              |                    |                                |
| <b>PsARC</b>                                              |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                | 31                 | 72 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                | 23                 | 70 <sup>b</sup>                |
| a: 25 mg produktu Enbrel podskórnice, dwa razy w tygodniu |                    |                                |
| b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo                          |                    |                                |
| c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo                           |                    |                                |

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

| <b>Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS</b> |                      |                           |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                                | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
| Czas                                           |                      |                           |
| 12. miesiąc                                    | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standard error (błąd statystyczny)

a. p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

*Dorośli pacjenci z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących

działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja  $\geq 30$  wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja  $\geq 30$  dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała  $\geq 20\%$  poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

| <b>Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo</b> |                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                                                                                          | Procent pacjentów  |                   |
| Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa                                        | Placebo<br>N = 139 | Enbrel<br>N = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 22                 | 46 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 23                 | 58 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 50</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 7                  | 24 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 10                 | 42 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 70</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 2                  | 12 <sup>b</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 5                  | 28 <sup>b</sup>   |
| a: $p < 0,001$ , Enbrel vs. Placebo                                                                      |                    |                   |
| b: $p = 0,002$ , Enbrel vs. Placebo                                                                      |                    |                   |

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą

obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

#### *Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych*

##### Badanie 1

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej Enbrel zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

#### **Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe**

| Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 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>         |
| Częściowa remisja ASAS                                                 | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                                                            | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  i c:  $< 0,05$ ; odpowiednio między grupami otrzymującymi Enbrel i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących Enbrel. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej Enbrel ( $n = 95$ ) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ( $n = 105$ ;  $p < 0,001$ ). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących Enbrel, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ( $n=153$ ) i 1,40 dla kręgosłupa ( $n=154$ ).

W grupie otrzymującej Enbrel, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

### Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia produktu Enbrel w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało produkt Enbrel w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu produktu Enbrel. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu produktem Enbrel, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia produktu Enbrel wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie produktem Enbrel.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie produktem Enbrel (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1),  $p < 0,0001$ .

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu produktem Enbrel w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepieniem produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

| Odpowiedź na leczenie (%)                                  | -----Badanie 2-----            |                  |                        |              |                        | -----Badanie 3-----            |                  |              | -----Badanie 4-----           |                  |                       |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|-------------------------------|------------------|-----------------------|
|                                                            | Placebo<br>n = 166<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                        |              |                        | Placebo<br>n = 193<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |              | Placebo<br>n = 46<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                       |
|                                                            |                                | 25 mg<br>BIW     |                        | 50 mg<br>BIW |                        |                                | 25 mg<br>BIW     | 50 mg<br>BIW |                               | 50 mg<br>QW      | 50 mg<br>QW           |
|                                                            |                                | n =              | n =                    | n =          | n =                    |                                | n = 196          | n = 196      |                               | n = 96           | n = 90                |
|                                                            |                                | 162              | 162                    | 164          | 164                    |                                | tydz. 12         | tydz. 12     |                               | tydz. 12         | tydz. 24 <sup>a</sup> |
|                                                            |                                | tyd z. 12        | tyd z. 24 <sup>a</sup> | tyd z. 12    | tyd z. 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> ,<br>wyraźny<br>lub<br>prawie<br>wyraźny | 5                              | 34*              | 39                     | 49*          | 55                     | 4                              | 39*              | 57*          | 4                             | 39*              | 64                    |

\*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

- Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyrażna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób



przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n=127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą

terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).

W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu

50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia

etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol (E421)  
Sacharoza  
Trometamol

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po rekonstytucji. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt leczniczy należy

natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste fiolki (2 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I. Osłonka strzykawki zawiera suchy kauczuk naturalny (lateks) (patrz punkt 4.4). Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 fiolki produktu Enbrel, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikami, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę oraz 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

##### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po rekonstytucji, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/003

EU/1/99/126/004

EU/1/99/126/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.



### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

### Łuszczykowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

### Osiowa spondyloartropatia

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

#### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

### Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyki zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyki zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

## Dawkowanie

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

### *Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

### *Łuszczyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

#### Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas

oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Reakcje alergiczne

Często zgłaszano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera lateks (suchą gumę naturalną), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

### Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

*Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

#### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

#### Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego

zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrację lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskracji, należy odstawić Enbrel.

### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinęcia się zespołu demielinizacyjnego.

### Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

### Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ( $< 0,1\%$ ) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

### Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem

Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

#### Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

#### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

##### *Dzieci i młodzież*

##### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z



jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

#### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

#### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ( $n = 370$ ) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ( $n = 164$ ) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ( $n = 425$ ) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ( $n = 3497$ ) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety

przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

#### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

#### Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

## Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często<br>$\geq 1/10$                                                                                 | Często<br>$\geq 1/100$<br>do $< 1/10$                                                           | Niezbyt często<br>$\geq 1/1000$ do<br>$< 1/100$                                                                                      | Rzadko<br>$\geq 1/10\ 000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                    | Bardzo<br>rzadko<br>$< 1/10\ 000$ | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                                 | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )* |                                   | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza                             |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                                 | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                |                                   | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                                       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                                 | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                  | niedokrwistość aplastyczna*       | histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów)*                                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                         |                                   | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                                                 |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                            | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10 000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | ból głowy               |                                |                                                                     | przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki |                                |                                                                                                |
| Zaburzenia oka                                                 |                         |                                | zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                |                                                                                                |
| Zaburzenia serca                                               |                         |                                | nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4) | nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                |                                                                                                |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                         |                                |                                                                     | choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                                                                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                         |                                | nieswoiste zapalenie jelit                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                |                                                                                                |
| Zaburzenia wątroby i                                           |                         |                                | zwiększona aktywność                                                | autoimmunologiczne zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |                                                                                                |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                                          | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                                                      | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                    | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10 000                   | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| dróg<br>żółciowych                                             |                                                                                                                  |                                | enzymów<br>wątrobowych*                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |                                                  |                                                                                                |
| Zaburzenia<br>skóry<br>i tkanki<br>podskórnej                  |                                                                                                                  | świąd,<br>wysypka              | obrzęk<br>naczynioruchowy,<br>łuszczyca (w tym<br>nowe<br>zachorowanie lub<br>nasilenie oraz<br>łuszczyca<br>krostkowa,<br>głównie dłoni i<br>stóp), pokrzywka,<br>zmiany<br>łuszczycopodobne | zespół Stevensa-<br>Johnsona,<br>zapalenie naczyń<br>skóry (w tym<br>zapalenie naczyń<br>z<br>nadwrażliwości),<br>rumień<br>wielopostaciowy,<br>reakcje<br>liszajowate | martwica<br>toksycznie-<br>rozpływna<br>naskórka |                                                                                                |
| Zaburzenia<br>mięśniowo-<br>szkieletowe i<br>tkanki<br>łącznej |                                                                                                                  |                                |                                                                                                                                                                                               | skórny toczень<br>rumieniowaty,<br>podostry skórny<br>toczeń<br>rumieniowaty,<br>zespół<br>toczniopodobny                                                              |                                                  |                                                                                                |
| Zaburzenia<br>nerek i dróg<br>moczowych                        |                                                                                                                  |                                |                                                                                                                                                                                               | kłębuszkowe<br>zapalenie nerek                                                                                                                                         |                                                  |                                                                                                |
| Zaburzenia<br>ogólne i<br>stany w<br>miejscu<br>podania        | reakcje w<br>miejscu<br>wstrzyknięcia<br>(w tym<br>krwawienie,<br>zasinienie,<br>rumień, świąd,<br>ból, obrzęk)* | gorączka                       |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |                                                  |                                                                                                |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

#### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczeniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórniego.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000 \text{ mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

#### Dzieci i młodzież

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzycę typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część I otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.



#### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) nacieki komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia

stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

##### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

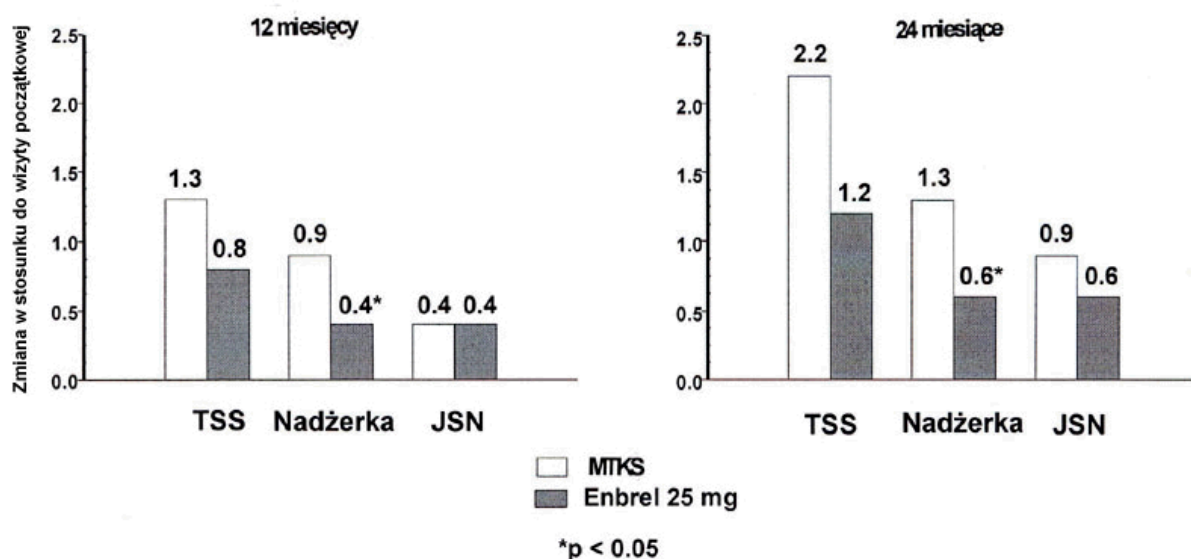
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędnym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerkę niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

#### **Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata**



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| Punkt końcowy                      | Metotreksat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Metotreksat<br>(n = 231) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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>                         |                          |                     |                                      |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                      | 5,7                 | 5,5                                  |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                 | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                      | 18%                 | 37% <sup>†,ϕ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                         |                          |                     |                                      |
| Początek                           | 1,7                      | 1,7                 | 1,8                                  |
| 52. tydzień                        | 1,1                      | 1,0                 | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                   |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

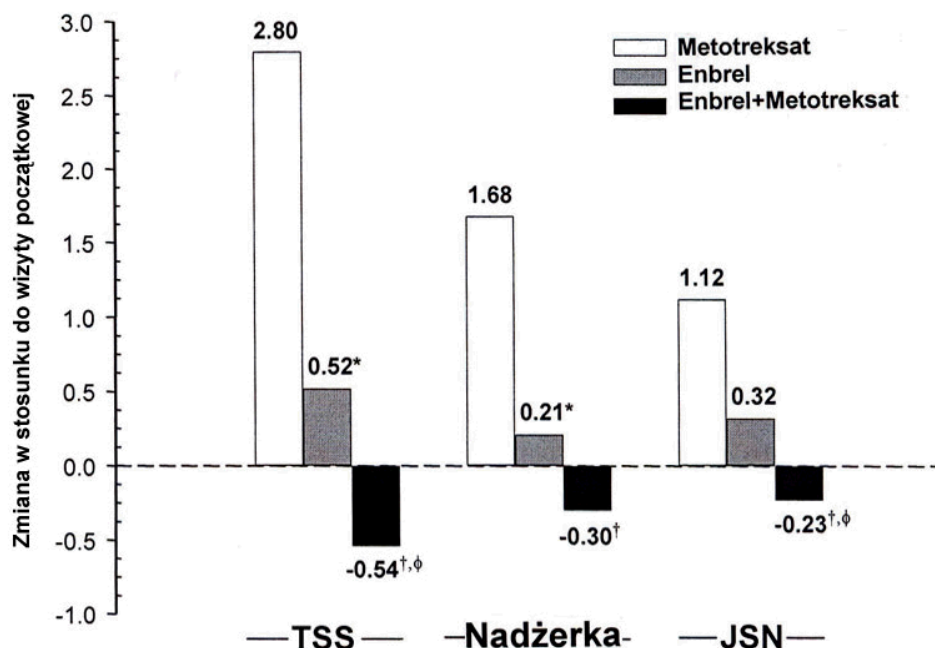
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i

ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* =  $p < 0,05$  dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat, † =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i  $\phi$  =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS  $\leq 0,5$ ) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

*Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym

zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczykowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy  $\geq 2$  cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach  $\leq 25$  mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczykowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

| <b>Odpowiedzi pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów<br/>uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo</b> |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                      | % pacjentów        |                                |
|                                                                                                                      | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| Odpowiedź w łuszczykowym<br>zapaleniu stawów                                                                         |                    |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 15                 | 59 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 13                 | 50 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 50</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 38 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 37 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 70</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 0                  | 11 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 1                  | 9 <sup>c</sup>                 |
| <b>PsARC</b>                                                                                                         |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 31                 | 72 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 23                 | 70 <sup>b</sup>                |

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ( $p < 0,001$ ), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ( $p < 0,001$ ).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS  $\leq 0,5$ ) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%,  $p \leq 0,001$ ). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

| <b>Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS</b> |                      |                           |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Czas                                           | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. miesiąc                                    | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.  $p = 0,0001$

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### *Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań ( $n=277$ ) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja  $\geq 30$  wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja  $\geq 30$  dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwrumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała  $\geq 20\%$  poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

| <b>Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo</b> |                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                                                                                          | Procent pacjentów  |                   |
| Odpowiedź pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa                                        | Placebo<br>N = 139 | Enbrel<br>N = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 22                 | 46 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 23                 | 58 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 50</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 7                  | 24 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 10                 | 42 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 70</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 2                  | 12 <sup>b</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 5                  | 28 <sup>b</sup>   |
| a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo                                                                         |                    |                   |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo                                                                         |                    |                   |

Wśród pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

#### *Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych*

##### Badanie 1

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej Enbrel zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną



poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe**

| Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą w 12. tygodniu | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 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>         |
| Częściowa remisja ASAS                                                 | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                                                            | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  i c:  $< 0,05$ ; odpowiednio między grupami otrzymującymi Enbrel i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących Enbrel. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej Enbrel ( $n = 95$ ) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ( $n = 105$ ;  $p < 0,001$ ). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących Enbrel, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ( $n=153$ ) i 1,40 dla kręgosłupa ( $n=154$ ).

W grupie otrzymującej Enbrel, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

## Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia produktu Enbrel w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP)  $> 3$  mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1

podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało produkt Enbrel w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu produktu Enbrel. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu produktem Enbrel, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia produktu Enbrel wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie produktem Enbrel.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie produktem Enbrel (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1),  $p < 0,0001$ .

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu produktem Enbrel w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI  $< 50$  lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel ( $n=57$ ) lub placebo ( $n=55$ ) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób,

pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

#### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

| Odpowiedź na leczenie (%)                                  | -----Badanie 2-----            |                        |           |                        | -----Badanie 3----- |                                |                  | -----Badanie 4----- |                               |                       |          |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------|------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
|                                                            | -                              |                        |           |                        | --                  |                                |                  | --                  |                               |                       |          |
|                                                            | Placebo<br>n = 166<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----       |           |                        |                     | Placebo<br>n = 193<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                     | Placebo<br>n = 46<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----      |          |
|                                                            |                                | 25 mg BIW              |           | 50 mg BIW              |                     |                                | 25 mg BIW        | 50 mg BIW           |                               | 50 mg QW              | 50 mg QW |
|                                                            |                                | n = 162                | n = 162   | n = 164                | n = 164             |                                | n = 196          | n = 196             |                               | n = 96                | n = 90   |
| tyd z. 12                                                  |                                | tyd z. 24 <sup>a</sup> | tyd z. 12 | tyd z. 24 <sup>a</sup> | tydz. 12            |                                | tydz. 12         | tydz. 12            |                               | tydz. 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> ,<br>wyraźny<br>lub<br>prawie<br>wyraźny | 5                              | 34*                    | 39        | 49*                    | 55                  | 4                              | 39*              | 57*                 | 4                             | 39*                   | 64       |

\* $p \leq 0,0001$  porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyrażna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI  $\geq$  150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do

nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczykowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczyką, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczyką oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczyką.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczykę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali

podskórną 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii ( $n=103$ ), w skojarzeniu z metotreksatem ( $n=294$ ) lub metotreksatu w monoterapii ( $n=197$ ) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem ( $n=127$ ), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszcycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na

pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszytniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

##### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Sodu chlorek  
L-argininy chlorowodorek  
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny  
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.

Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8, 12 lub 24 ampułkostrzykawki produktu Enbrel i 4, 8, 12 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.

Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawkę produktu Enbrel i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Enbrel w ampułkostrzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy ampułkostrzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

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

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

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

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

#### Osiowa spondyloartropatia

##### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

##### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

#### Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

#### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Enbrel we wstrzykiwaczu jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg. Inne postaci produktu Enbrel są dostępne w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

## Dawkowanie

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

### *Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

### *Łuszczyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat.

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że

profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

#### Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybyce endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Reakcje alergiczne

Oślonka igły wstrzykiwacza zawiera lateks (suchą gumę naturalną), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

### Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

*Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone



ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

#### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

#### Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

## Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinęcia się zespołu demielinizacyjnego.

## Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

## Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

## Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

## Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

### Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

#### *Dzieci i młodzież*

#### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ( $n = 370$ ) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ( $n = 164$ ) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ( $n = 425$ ) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ( $n = 3497$ ) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przeżytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

#### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

#### Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

#### Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często $\geq 1/10$                                                                                    | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$                                                                 | Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                                            | Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$                                                                                                                          | Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$ | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                                 | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )* |                             | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza        |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                                 | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                |                             | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                                 | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                  | niedokrwistość aplastyczna* | histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów)*            |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                          |                             | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                            |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | ból głowy                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                                                      | przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły                                                             |                             |                                                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do<br>< 1/10 | Niezbyst często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                               | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bardzo rzadko<br>< 1/10 000             | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                         |                                   |                                                                                         | demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia oka                                                 |                         |                                   | zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia serca                                               |                         |                                   | nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)                     | nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                         |                                   |                                                                                         | choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                         |                                   | nieswoiste zapalenie jelit                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                         |                                   | zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*                                               | autoimmunologiczne zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |                                                                              |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                         | świąd, wysypka                    | obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości),                                                                                                                                                                                                                                                 | martwica toksyczna - rozplywna naskórka |                                                                              |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                     | Często<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                             | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                      | Bardzo rzadko<br>< 1/10 000 | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                             |                                | krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne | rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate                                              |                             |                                                                              |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                             |                                |                                                                      | skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny |                             |                                                                              |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                             |                                |                                                                      | kłębuszkowe zapalenie nerek                                                              |                             |                                                                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)* | gorączka                       |                                                                      |                                                                                          |                             |                                                                              |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).



### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlica), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych

przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skróconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórniego.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000 \text{ mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

#### Dzieci i młodzież

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową

spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

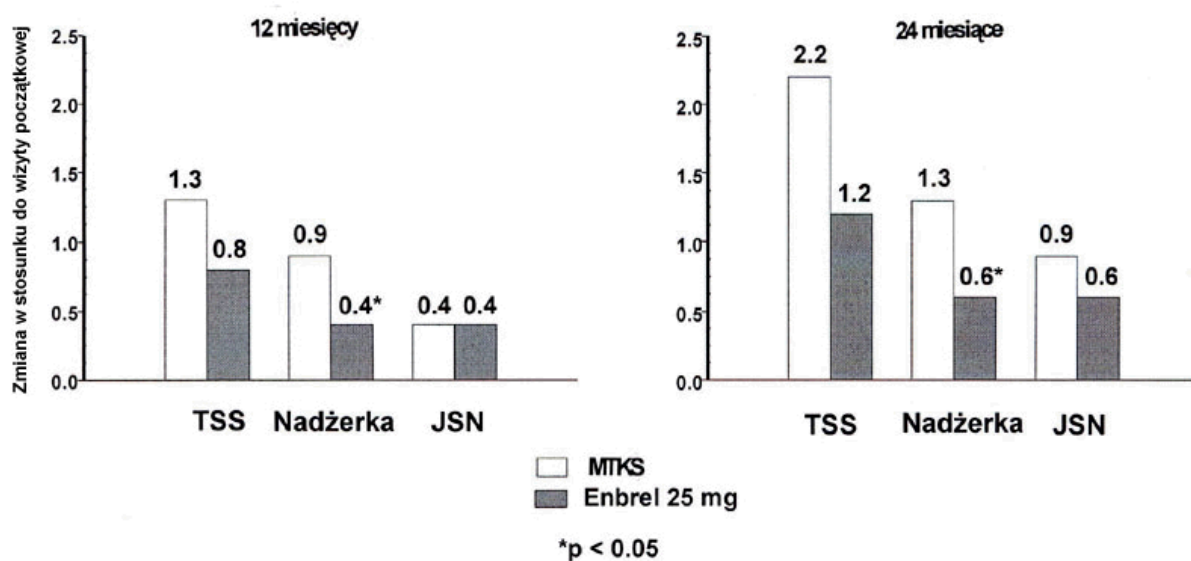
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędnym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata**



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| <b>Punkt końcowy</b>               | <b>Metotreksat<br/>(n = 228)</b> | <b>Enbrel<br/>(n = 223)</b> | <b>Enbrel +<br/>Metotreksat<br/>(n = 231)</b> |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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>                         |                                  |                             |                                               |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                              | 5,7                         | 5,5                                           |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                              | 3,0                         | 2,3 †,ϕ                                       |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                              | 18%                         | 37% †,ϕ                                       |
| <b>HAQ</b>                         |                                  |                             |                                               |
| Początek                           | 1,7                              | 1,7                         | 1,8                                           |
| 52. tydzień                        | 1,1                              | 1,0                         | 0,8 †,ϕ                                       |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

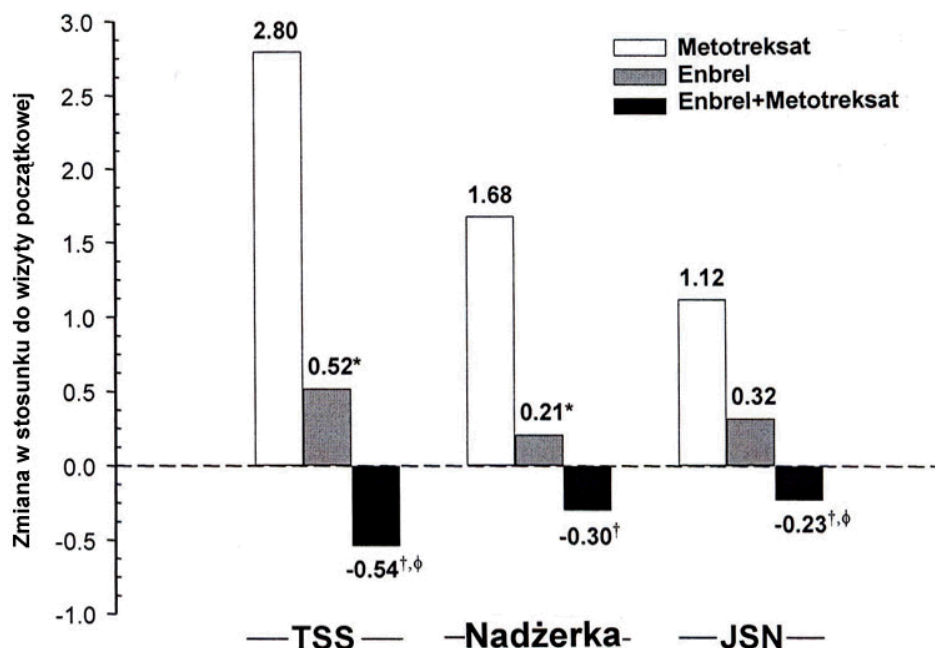
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i

ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* =  $p < 0,05$  dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat, † =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i φ =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS  $\leq 0,5$ ) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50 mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

*Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym



zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy  $\geq 2$  cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach  $\leq 25$  mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

| <b>Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów<br/>uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo</b> |                    |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                      | % pacjentów        |                                |
|                                                                                                                      | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>Odpowiedź w łuszczycowym<br/>zapaleniu stawów</b>                                                                 |                    |                                |
| <b>ACR 20</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 15                 | 59 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 13                 | 50 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 50</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 38 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 4                  | 37 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 70</b>                                                                                                        |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 0                  | 11 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 1                  | 9 <sup>c</sup>                 |
| <b>PsARC</b>                                                                                                         |                    |                                |
| 3. miesiąc                                                                                                           | 31                 | 72 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                                                                                           | 23                 | 70 <sup>b</sup>                |

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ( $p < 0,001$ ), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ( $p < 0,001$ ).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany

zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS  $\leq 0,5$ ) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%,  $p \leq 0,001$ ). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

| <b>Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS</b> |                      |                           |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Czas                                           | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. miesiąc                                    | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.  $p = 0,0001$

W badaniu z podwójnie ślełą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### *Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja  $\geq 30$  wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja  $\geq 30$  dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała  $\geq 20\%$  poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

| <b>Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo</b> |                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                                                                                                          | Procent pacjentów  |                   |
| Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa                                        | Placebo<br>N = 139 | Enbrel<br>N = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 22                 | 46 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 23                 | 58 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 50</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 7                  | 24 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 10                 | 42 <sup>a</sup>   |
| <b>ASAS 70</b>                                                                                           |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 2                  | 12 <sup>b</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 5                  | 28 <sup>b</sup>   |
| a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo                                                                         |                    |                   |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo                                                                         |                    |                   |

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

#### *Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych*

##### Badanie 1

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej Enbrel zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną

poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe**

| Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą w 12. tygodniu | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 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>         |
| Częściowa remisja ASAS                                                 | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                                                            | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  i c:  $< 0,05$ ; odpowiednio między grupami otrzymującymi Enbrel i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących Enbrel. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej Enbrel ( $n = 95$ ) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo ( $n = 105$ ;  $p < 0,001$ ). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących Enbrel, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego ( $n=153$ ) i 1,40 dla kręgosłupa ( $n=154$ ).

W grupie otrzymującej Enbrel, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

## Badanie 2

W tym wielośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia produktu Enbrel w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP)  $> 3$  mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1

podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało produkt Enbrel w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu produktu Enbrel. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu produktem Enbrel, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia produktu Enbrel wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie produktem Enbrel.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie produktem Enbrel (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1),  $p < 0,0001$ .

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu produktem Enbrel w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI  $< 50$  lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel ( $n=57$ ) lub placebo ( $n=55$ ) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób,

pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

#### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

| Odpowiedź na leczenie (%)                                  | -----Badanie 2-----            |                            |                                         |                            |                                         | -----Badanie 3-----            |                        |                     | -----Badanie 4-----           |                    |                                    |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------------------|
|                                                            | Placebo<br>n = 166<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----           |                                         |                            |                                         | Placebo<br>n = 193<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----       |                     | Placebo<br>n = 46<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----   |                                    |
|                                                            |                                | 25 mg                      |                                         | 50 mg                      |                                         |                                | 25 mg                  | 50 mg               |                               | 50 mg              | 50 mg                              |
|                                                            |                                | BIW                        |                                         | BIW                        |                                         |                                | BIW                    | BIW                 |                               | QW                 | QW                                 |
|                                                            |                                | n = 162<br>tyd<br>z.<br>12 | n = 162<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> | n = 164<br>tyd<br>z.<br>12 | n = 164<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> |                                | n = 196<br>tydz.<br>12 | n = 196<br>tydz. 12 |                               | n = 96<br>tydz. 12 | n = 90<br>tydz.<br>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> ,<br>wyraźny<br>lub<br>prawie<br>wyraźny | 5                              | 34*                        | 39                                      | 49*                        | 55                                      | 4                              | 39*                    | 57*                 | 4                             | 39*                | 64                                 |

\* $p \leq 0,0001$  porównywany z placebo

- Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyrażna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI  $\geq 150\%$  w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego

leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni

losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii ( $n=103$ ), w skojarzeniu z metotreksatem ( $n=294$ ) lub metotreksatu w monoterapii ( $n=197$ ) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem ( $n=127$ ), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spśród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co



najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{\max}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\min}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnęte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza

Sodu chlorek  
L-argininy chlorowodorek  
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny  
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).  
Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz zawierający ampułkostrzykawkę z produktem Enbrel w dawce 25 mg. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem. Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera suchą gumę naturalną (pochodna lateksu). Patrz punkt 4.4.

Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 wstrzykiwacze produktu Enbrel i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz zawierający ampułkostrzykawkę z produktem Enbrel w dawce 50 mg. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem. Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera suchą gumę naturalną (pochodna lateksu). Patrz punkt 4.4.

Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy produktu Enbrel i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać aby produkt Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić, czy roztwór

jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego. Roztwór może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 7 „Instrukcja użycia”).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka produktu zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu, roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

#### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

## Dawkowanie

### *Specjalne grupy pacjentów*

Zaburzenia czynności nerek i wątroby  
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

### Dzieci i młodzież

Postać 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Każda fiolka produktu Enbrel 10 mg powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

#### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

#### *Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)*

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

## Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

##### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).



### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Gumowa nasadka (zamknięcie) strzykawki z rozpuszczalnikiem zawiera lateks (suchy kauczuk naturalny), który może powodować reakcje nadwrażliwości w przypadku obchodzenia się z produktem Enbrel lub jego podawania przez osoby lub osobom ze stwierdzoną lub podejrzaną nadwrażliwością na lateks.

### Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie

potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

#### *Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

### Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4.

tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

#### Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

#### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinęcia się zespołu demielinizacyjnego.

#### Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

### Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ( $< 0,1\%$ ) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

### Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

### Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

#### *Dzieci i młodzież*

#### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept (n = 370) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF (n = 164) zaobserwowano wyższy odsetek

ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży (n = 425) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne (n = 3497) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

#### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

#### Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### Dzieci i młodzież

*Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*  
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz poniżej: "Działania niepożądane

u dorosłych”). Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część I otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)  
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

### *Dorośli*

Działania niepożądane u dorosłych

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

## Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często<br>$\geq 1/10$                                                                                 | Często<br>$\geq 1/100$<br>do<br>$< 1/10$                                                        | Niezbyt często<br>$\geq 1/1000$ do<br>$< 1/100$                                                                                      | Rzadko<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                    | Bardzo rzadko<br>$< 1/10\,000$ | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                                 | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )* |                                | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza           |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                                 | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                |                                | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                                 | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                  | niedokr wistość aplastyczna*   | histiocytoza z erytrofagocytózą (zespół aktywacji makrofagów) <sup>†</sup>   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                         |                                | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                               |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | ból głowy                                                                                                    |                                                                                                 |                                                                                                                                      | przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub                                                                                 |                                |                                                                              |



| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do<br>< 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                            | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                         |                                   |                                                                     | ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki |                                   |                                                                                                |
| Zaburzenia oka                                                 |                         |                                   | zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   |                                                                                                |
| Zaburzenia serca                                               |                         |                                   | nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4) | nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   |                                                                                                |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                         |                                   |                                                                     | choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                   |                                                                                                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                         |                                   | nieswoiste zapalenie jelit                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                   |                                                                                                |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                         |                                   | zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*                           | autoimmunologiczne zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                   |                                                                                                |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                     | Często<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Niezbęd często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                     | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                     | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000            | Częstość<br>nieznana<br>(nie może<br>być<br>określona<br>na podstawi<br>e<br>dostępnych<br>danych) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                                                                                             | świąd, wysypka                 | obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate | martwica toksyczna, rozprzyszczenie naskórka |                                                                                                    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                             |                                |                                                                                                                                                              | skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny                                                |                                              |                                                                                                    |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                             |                                |                                                                                                                                                              | kłębuszkowe zapalenie nerek                                                                                                             |                                              |                                                                                                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)* | gorączka                       |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                         |                                              |                                                                                                    |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

†Patrz powyżej podpunkt: „Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

#### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczeniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórniego.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000 \text{ mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt

często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

#### Dzieci i młodzież

Patrz powyżej „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa”.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z trzech badań z udziałem pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą), czterech badań dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2. pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7.

miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n=127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą

(plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

#### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród



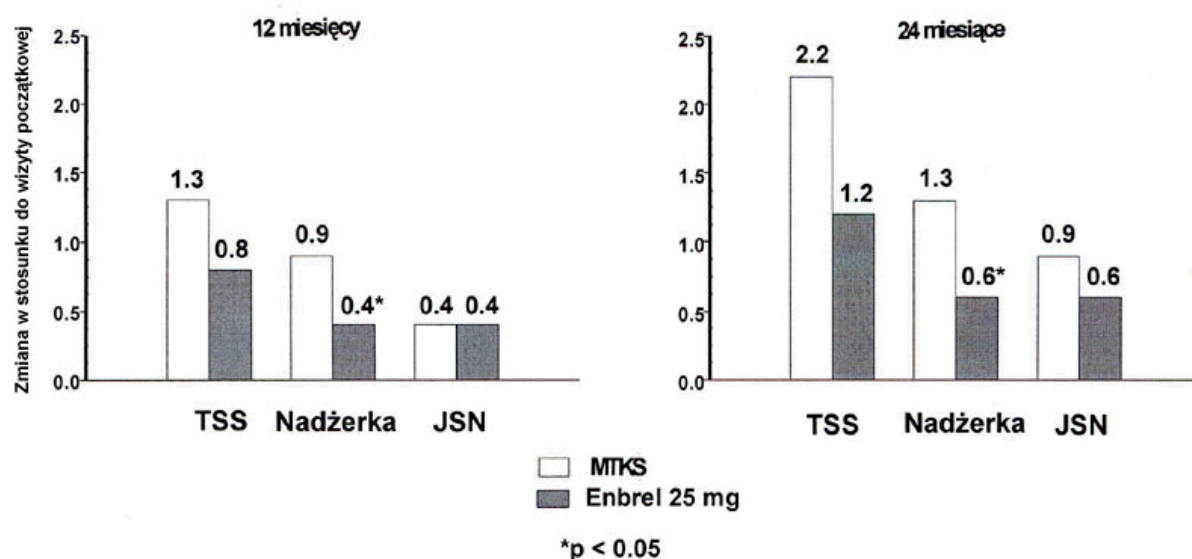
pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędnym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata**



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwrheumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| <b>Punkt końcowy</b>               | <b>Metotreksat<br/>(n = 228)</b> | <b>Enbrel<br/>(n = 223)</b> | <b>Enbrel +<br/>Metotreksat<br/>(n = 231)</b> |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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>                         |                                  |                             |                                               |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                              | 5,7                         | 5,5                                           |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                              | 3,0                         | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                            |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                              | 18%                         | 37% <sup>†,ϕ</sup>                            |
| <b>HAQ</b>                         |                                  |                             |                                               |
| Początek                           | 1,7                              | 1,7                         | 1,8                                           |
| 52. tydzień                        | 1,1                              | 1,0                         | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                            |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

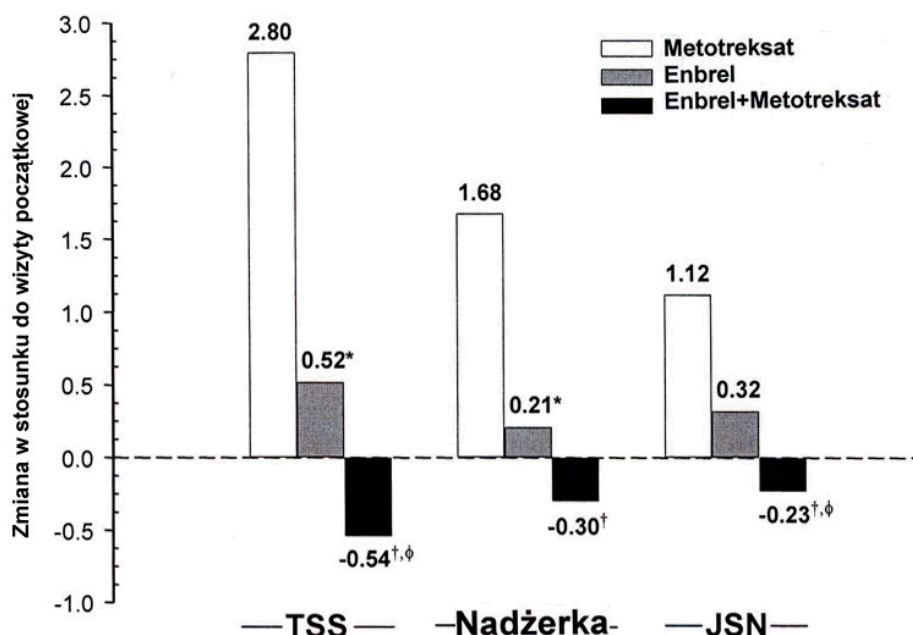
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i

ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* =  $p < 0,05$  dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat, † =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i φ =  $p < 0,05$  dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS  $\leq 0,5$ ) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

*Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI  $< 50$  lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych

dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel ( $n=57$ ) lub placebo ( $n=55$ ) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

| Odpowiedź na leczenie (%)                                  | -----Badanie 2-----            |                        |                                     |                        | -----Badanie 3-----                 |                                |                  | -----Badanie 4----- |                               |                  |                          |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------|
|                                                            | Placebo<br>n = 166<br>tydz. 12 | -----Enbrel-----       |                                     |                        |                                     | Placebo<br>n = 193<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                     | Placebo<br>n = 46<br>tydz. 12 | -----Enbrel----- |                          |
|                                                            |                                | 25 mg<br>BIW           |                                     | 50 mg<br>BIW           |                                     |                                | 25 mg<br>BIW     | 50 mg<br>BIW        |                               | 50 mg<br>QW      | 50 mg<br>QW              |
|                                                            |                                | n =                    | n =                                 | n =                    | n =                                 |                                | n = 196          | n = 196             |                               | n = 96           | n = 90                   |
|                                                            |                                | 162<br>tyd<br>z.<br>12 | 162<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> | 164<br>tyd<br>z.<br>12 | 164<br>tyd<br>z.<br>24 <sup>a</sup> |                                | tydz.<br>12      | tydz.<br>12         |                               | tydz.<br>12      | tydz.<br>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> ,<br>wyraźny<br>lub<br>prawie<br>wyraźny | 5                              | 34*                    | 39                                  | 49*                    | 55                                  | 4                              | 39*              | 57*                 | 4                             | 39*              | 64                       |

\*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

- Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.
- DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyrażna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób

przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres

do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

## Dorośli

### *Wchłanianie*

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6$  µg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{max}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).

W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 µg•h/ml i 474 µg•h/ml.

### *Dystrybucja*

W celu opisu krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### *Eliminacja*

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszytniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### *Liniowość*

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał



neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol (E421)  
Sacharoza  
Trometamol

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po rekonstytucji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste fiolki (2 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I. Osłonka strzykawki zawiera suchy kauczuk naturalny (lateks) (patrz punkt 4.4). Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiolkę oraz 8 gazików nasączonych alkoholem.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozpuszczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/022

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Każdy wkład do dozownika zawiera 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Każdy wkład do dozownika zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

#### Osiowa spondyloartropatia

##### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

##### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

#### Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlanie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

#### Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Produkt Enbrel we wkładzie do dozownika jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg. Inne postacie produktu Enbrel są dostępne w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

#### Dawkowanie

##### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka

50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

*Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych*

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nieodpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

*Łuszczyca zwykła (plackowata)*

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

*Dzieci i młodzież*

Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę, wstrzykiwacz lub wkład do dozownika.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3–4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat.

Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

### Sposób podawania

Podanie podskórne

Całkowitą zawartość (0,5 ml dla dawki 25 mg lub 1 ml dla dawki 50 mg) wkładu do dozownika należy podawać wyłącznie wstrzykiwaczem SMARTCLIC do wstrzyknięć podskórnych. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to: brzuch, górna część uda albo (tylko przy wstrzyknięciach wykonywanych przez opiekuna) zewnętrzna część ramion.

Produkt Enbrel roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika jest przeznaczony do użytku jednorazowego za pomocą wstrzykiwacza SMARTCLIC. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzykiwania pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia wstrzykiwaczem SMARTCLIC z jednorazowym wkładem do dozownika. W razie potrzeby zostanie on wówczas poddany kontroli lekarskiej. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która opcja wykonywania wstrzyknięć jest najwłaściwsza.

Podczas podawania produktu należy postępować zgodnie z instrukcją użycia znajdującą się na końcu ulotki dołączonej do opakowania oraz w instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza SMARTCLIC (patrz punkt 6.6). Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać (lub określić) w dokumentacji pacjenta nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7–300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybnice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

### Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania produktu Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. próbę tuberkulinową i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

### Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Enbrel takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF.

U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Enbrel i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

#### Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

#### Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Nasadka igły we wkładzie do dozownika zawiera lateks (suchą gumę naturalną), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby albo osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością na lateks.

Oślonka igły ampułkostrzykawki we wkładzie do dozownika zawiera lateks (suchą gumę naturalną). Jeśli produkt Enbrel będzie podawany przez osoby albo osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, przed jego zastosowaniem należy skontaktować się z lekarzem lub osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

#### Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.



## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

### *Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku  $\leq 18$  lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

### *Rak skóry*

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

## Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

## Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

### Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

### Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinienia się zespołu demielinizacyjnego.

### Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

### Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań

nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

#### Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

#### Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

#### Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

##### *Dzieci i młodzież*

##### Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

##### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko

produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

#### Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

#### Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

#### Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ( $n = 370$ ) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ( $n = 164$ ) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ( $n = 425$ ) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne ( $n = 3497$ ) nie stwierdzono zwiększonego

ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Enbrel należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży produktem leczniczym Enbrel. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Enbrel przyjętej przez matkę.

### Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

### Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Enbrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym

rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

#### Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Bardzo często $\geq 1/10$                                                                                    | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$                                                                  | Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                                            | Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$                                                                                                                          | Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$ | Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)* |                                                                                                  | ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)* | gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )* |                             | reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza        |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) |                                                                                                              |                                                                                                  | nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)                                                                                          | czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka                                                                                                                |                             | rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego                  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   |                                                                                                              |                                                                                                  | trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia                                                                                     | pancytopenia*                                                                                                                                                  | niedokrwistość aplastyczna* | histiocytoza z erytrofagocytzą (zespół aktywacji makrofagów)*             |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |                                                                                                              | reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawa nie autoprzeciwciał* | zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]  | ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza                                                          |                             | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego                            |
| Zaburzenia układu                                                    | ból głowy                                                                                                    |                                                                                                  |                                                                                                                                      | przypadki zespołów                                                                                                                                             |                             |                                                                           |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często<br>≥ 1/10 | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyt często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                            | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| nerwowego                                                      |                         |                                |                                                                     | demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia oka                                                 |                         |                                | zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia serca                                               |                         |                                | nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4) | nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                         |                                |                                                                     | choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |                         |                                | nieswoiste zapalenie jelit                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                         |                                | zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*                           | autoimmunologiczne zapalenie wątroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                         | świąd, wysypka                 | obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym                            | zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | martwica toksyczna -              |                                                                                             |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często<br>≥ 1/10                                                                     | Często<br>≥ 1/100<br>do < 1/10 | Niezbyst często<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                           | Rzadko<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                           | Bardzo<br>rzadko<br>< 1/10<br>000 | Częstość<br>nieznana<br>(nie może być<br>określona<br>na podstawie<br>dostępnych<br>danych) |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                             |                                | nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne | skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate | rozplywna naskórka                |                                                                                             |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                             |                                |                                                                                                                     | skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny      |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                                                                                             |                                |                                                                                                                     | kłębuszkowe zapalenie nerek                                                                   |                                   |                                                                                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)* | gorączka                       |                                                                                                                     |                                                                                               |                                   |                                                                                             |

\*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2711 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).



### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równoległe z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

### *Ciężkie zakażenia*

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kałek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych

po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

#### *Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ( $\geq 1:40$ ) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego toczenia skórniego.

#### *Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna*

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

#### *Choroba śródmiąższowa płuc*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

#### *Równoczesne stosowanie anakinry*

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów  $< 1000/\text{mm}^3$ ). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

#### *Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

#### Dzieci i młodzież

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Uogólniając, zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

##### *Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

#### Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową

spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

#### *Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach;  $p < 0,01$  Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

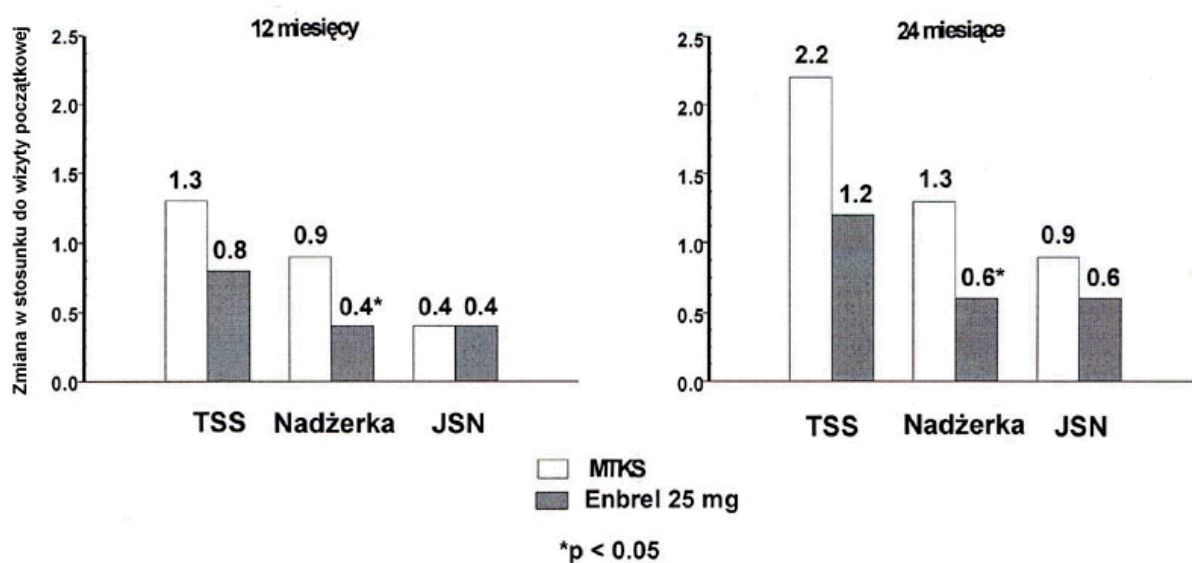
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

#### Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

#### Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

| Punkt końcowy                     | Metotreksat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Metotreksat<br>(n = 231) |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR odpowiedzi<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                            |

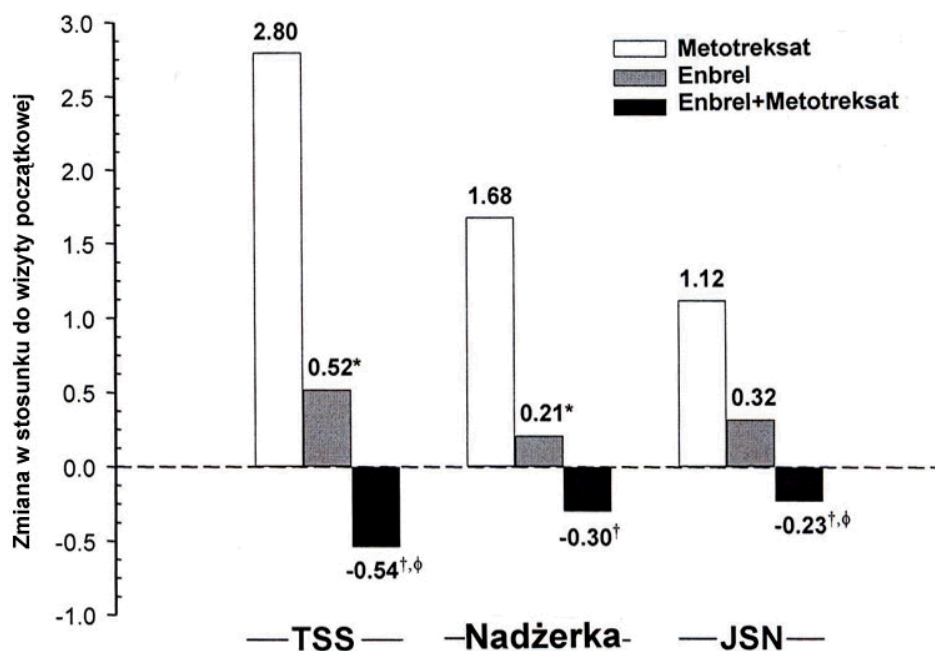
**Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat**

| Punkt końcowy                      | Metotreksat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Metotreksat<br>(n = 231) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>DAS</b>                         |                          |                     |                                      |
| Wynik wyjściowy <sup>b</sup>       | 5,5                      | 5,7                 | 5,5                                  |
| Wynik po 52. tygodniu <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                 | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| Remisja <sup>c</sup>               | 14%                      | 18%                 | 37% <sup>†,ϕ</sup>                   |
| <b>HAQ</b>                         |                          |                     |                                      |
| Wartość wyjściowa                  | 1,7                      | 1,7                 | 1,8                                  |
| 52. tydzień                        | 1,1                      | 1,0                 | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                   |

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie  
b: Średnie wartości dla DAS  
c: Remisja jest definiowana jako DAS < 1,6  
Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat  
i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

**Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)**



Porównanie p-wartość: \* = p < 0,05 dla porównania produktu Enbrel vs. metotreksat,

† = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS  $\leq 0,5$ ) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%;  $p < 0,05$ ). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ( $p < 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie produktu Enbrel o stężeniu 50 mg/ml jest biorównoważne dwóm równoczesnym wstrzyknięciom tego produktu o stężeniu 25 mg/ml.

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów*

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczycy); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczycyca plackowata z ogniskiem o średnicy  $\geq 2$  cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesiące) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach  $\leq 25$  mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnym dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

| <b>Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów<br/>uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo</b> |                   |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
|                                                                                                                      | Procent pacjentów |                     |
|                                                                                                                      | Placebo           | Enbrel <sup>a</sup> |
| Odpowiedź w łuszczycowym<br>zapaleniu stawów                                                                         | n = 104           | n = 101             |

#### **ACR 20**



**Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów  
uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo**

| Odpowiedź w łuszczycowym<br>zapaleniu stawów | Procent pacjentów  |                                |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|                                              | Placebo<br>n = 104 | Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| 3. miesiąc                                   | 15                 | 59 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                   | 13                 | 50 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 50</b>                                |                    |                                |
| 3. miesiąc                                   | 4                  | 38 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                   | 4                  | 37 <sup>b</sup>                |
| <b>ACR 70</b>                                |                    |                                |
| 3. miesiąc                                   | 0                  | 11 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                   | 1                  | 9 <sup>c</sup>                 |
| <b>PsARC</b>                                 |                    |                                |
| 3. miesiąc                                   | 31                 | 72 <sup>b</sup>                |
| 6. miesiąc                                   | 23                 | 70 <sup>b</sup>                |

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnym, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

| <b>Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS</b> |                      |                           |
|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Czas                                           | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. miesiąc                                    | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standard error (błąd statystyczny)

a. p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślełą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

#### *Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa*

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja  $\geq 30$  wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja  $\geq 30$  dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała  $\geq 20\%$  poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

| <b>Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo</b> |                    |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa                                        | Procent pacjentów  |                   |
|                                                                                                          | Placebo<br>N = 139 | Enbrel<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                                  |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 22                 | 46 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 27                 | 60 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 23                 | 58 <sup>a</sup>   |
| ASAS 50                                                                                                  |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 7                  | 24 <sup>a</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 13                 | 45 <sup>a</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 10                 | 42 <sup>a</sup>   |
| ASAS 70:                                                                                                 |                    |                   |
| 2 tygodnie                                                                                               | 2                  | 12 <sup>b</sup>   |
| 3 miesiące                                                                                               | 7                  | 29 <sup>b</sup>   |
| 6 miesięcy                                                                                               | 5                  | 28 <sup>b</sup>   |
| a: $p < 0,001$ , Enbrel vs. placebo                                                                      |                    |                   |
| b: $p = 0,002$ , Enbrel vs. placebo                                                                      |                    |                   |

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 365 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

#### *Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych*

##### Badanie 1

Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej Enbrel zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

#### **Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe**

| Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 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>         |
| Częściowa remisja ASAS                                                 | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                                                            | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  i c:  $< 0,05$ ; odpowiednio między grupami otrzymującymi Enbrel i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-

biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących Enbrel. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej Enbrel (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; p<0,001). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących Enbrel, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n=153) i 1,40 dla kręgosłupa (n=154).

W grupie otrzymującej Enbrel, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz Physical Component Score SF-36.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

## Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia produktu Enbrel w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało produkt Enbrel w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu produktu Enbrel. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu produktem Enbrel, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło  $\geq 1$  zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia produktu Enbrel wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie produktem Enbrel.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu produktu Enbrel wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie produktem Enbrel (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1),  $p < 0,0001$ .

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu produktem Enbrel w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4-8 tygodni).

#### *Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej  $\geq 10\%$  powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel ( $n=57$ ) lub placebo ( $n=55$ ) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

### Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

|                                                | -----Badanie 2-----                  |                                           |                                                        |                                           |                                                        | -----Badanie 3-----               |                                        |                                        | -----Badanie 4-----              |                                      |                                                   |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                | Placebo<br>n =<br>166<br>tydz.<br>12 | -----Enbrel-----                          |                                                        |                                           |                                                        | Placebo<br>n = 193<br>tydz.<br>12 | -----Enbrel-----                       |                                        | Placebo<br>n = 46<br>tydz.<br>12 | -----Enbrel-----                     |                                                   |
|                                                |                                      | 25 mg<br>BIW<br>n =<br>162<br>tydz.<br>12 | 25 mg<br>BIW<br>n =<br>162<br>tydz.<br>24 <sup>a</sup> | 50 mg<br>BIW<br>n =<br>164<br>tydz.<br>12 | 50 mg<br>BIW<br>n =<br>164<br>tydz.<br>24 <sup>a</sup> |                                   | 25 mg<br>BIW<br>n = 196<br>tydz.<br>12 | 50 mg<br>BIW<br>n = 196<br>tydz.<br>12 |                                  | 50 mg<br>QW<br>n = 96<br>tydz.<br>12 | 50 mg<br>QW<br>n = 90<br>tydz.<br>24 <sup>a</sup> |
| Odpowiedź na leczenie (%)                      |                                      |                                           |                                                        |                                           |                                                        |                                   |                                        |                                        |                                  |                                      |                                                   |
| 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> , wyraźny lub prawie wyraźny | 5                                    | 34*                                       | 39                                                     | 49*                                       | 55                                                     | 4                                 | 39*                                    | 57*                                    | 4                                | 39*                                  | 64                                                |

\*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyrażna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p < 0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerzwanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób

przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

#### *Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel*

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

#### Dzieci i młodzież

##### *Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ( $< 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako  $\geq 30\%$  poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz  $\geq 30\%$  pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako  $\geq 30\%$  pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i  $\geq 30\%$  poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ( $p=0,007$ ). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił  $\geq 116$  dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n=127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. extended oligoarthritis) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało produkt Enbrel, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie produktem Enbrel po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania produktu Enbrel (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali produkt Enbrel, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o  $\geq 30\%$  nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia produktem Enbrel wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA  $\geq 3$ , oraz BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 12$ ). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą



terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

#### **Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)**

|                                          | Enbrel<br>0,8 mg/kg mc.<br>raz w tygodniu<br>(N = 106) | Placebo<br>(N = 105) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| PASI 75, n (%)                           | 60 (57%) <sup>a</sup>                                  | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                           | 79 (75%) <sup>a</sup>                                  | 24 (23%)             |
| sPGA „czysta” lub „prawie czysta”, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                                  | 14 (13%)             |

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a.  $p < 0,0001$  porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

### Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło  $1,65 \pm 0,66$  µg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło  $235 \pm 96,6$  µg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio  $C_{max}$  2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).

W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu

50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  i 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

### Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

### Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

### Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

### Dzieci i młodzież

#### *Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów*

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku od 10 do 17 lat) będą odpowiadały stężeniom

występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

#### *Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)*

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza  
Sodu chlorek  
L-argininy chlorowodorek  
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny  
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie

zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Wkłady do dozownika przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Wkład do dozownika ze zintegrowaną ampułkostrzykawką zawierającą produkt Enbrel w dawce 25 mg. Ampułkostrzykawka wewnątrz wkładu do dozownika jest wykonana z przezroczystego szkła typu 1, z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej 27 G, sztywną osłonką igły i gumowym korkiem. Sztywna osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera suchą gumę naturalną (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Pudełko tekturowe zawiera 4, 8 lub 24 wkłady do dozownika z produktem Enbrel i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Wkład do dozownika ze zintegrowaną ampułkostrzykawką zawierającą produkt Enbrel w dawce 50 mg. Ampułkostrzykawka wewnątrz wkładu do dozownika jest wykonana z przezroczystego szkła typu 1, z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej 27 G, sztywną osłonką igły i gumowym korkiem. Sztywna osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera suchą gumę naturalną (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Pudełko tekturowe zawiera 2, 4 lub 12 wkładów do dozownika z produktem Enbrel i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Instrukcja użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem produktu Enbrel we wkładzie do dozownika należy odczekać (około 15 do 30 minut), aż osiągnie on temperaturę pokojową. W czasie gdy wkład do dozownika osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. Sprawdzany wzrokowo przez okienko kontrolne roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać niewielkie, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania produktu Enbrel we wkładzie do dozownika znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania oraz w instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza SMARTCLIC.

Ten produkt leczniczy (we wkładzie do dozownika) jest przeznaczony do jednorazowego użytku i można go stosować wyłącznie w połączeniu ze wstrzykiwaczem SMARTCLIC.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopad 2009

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 V8F8  
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed rozpoczęciem stosowania etanerceptu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu

edukacyjnego, w tym środki jego komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zmniejszenie ryzyka ciężkich zakażeń oraz zastoinowej niewydolności serca, jak również zagwarantowanie identyfikowalności produktu leczniczego zawierającego etanercept.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym etanercept jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać etanercept oraz wszyscy pacjenci, którzy będą stosować etanercept mieli dostęp do następujących materiałów edukacyjnych:

- Karta dla pacjenta
  - Karty dla pacjentów są dostarczane lekarzom przepisującym etanercept, aby mogli je przekazywać pacjentom otrzymującym etanercept. Karta zawiera następujące ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla pacjentów:
    - leczeniem etanerceptem może zwiększać ryzyko zakażeń oraz zastoinowej niewydolności serca u dorosłych
    - objawy przedmiotowe i podmiotowe tych działań niepożądanych oraz informacje kiedy należy zwrócić się o pomoc medyczną
    - instrukcje jak zapisywać nazwę handlową i numer serii produktu, aby zagwarantować jego identyfikowalność
    - dane kontaktowe osoby przepisującej etanercept.



### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/002****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
4 fiolki z proszkiem  
8 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu leku Enbrel (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Do podania leku Enbrel będzie potrzebny także 1 ml wody do wstrzykiwań oraz strzykawka

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Enbrel 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – EU/1/99/126/002**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB  
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/002**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept

**2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM – EU/1/99/126/003-005****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem

4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika

4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

4 nasadki na fiolkę

8 gazików nasączonych alkoholem

8 fiolek z proszkiem

8 ampułkostrzykawk z 1 ml rozpuszczalnika

8 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

8 nasadek na fiolkę

16 gazików nasączonych alkoholem

24 fiolki z proszkiem

24 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika

24 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

24 nasadki na fiolkę

48 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

|                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>8. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

Termin ważności (EXP)

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA</b> |
|----------------------------------|

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu leku Enbrel (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU</b> |
|------------------------------------------------------|

EU/1/99/126/003 4 fiołki  
EU/1/99/126/004 8 fiolek  
EU/1/99/126/005 24 fiołki

|                        |
|------------------------|
| <b>13. NUMER SERII</b> |
|------------------------|

Nr serii (Lot)

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI</b> |
|-----------------------------------------|

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. INSTRUKCJA UŻYCIA</b> |
|------------------------------|



|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A</b> |
|-------------------------------------------------|

Enbrel 25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rozpuszczalnik do leku Enbrel  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml wody do wstrzykiwań

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB  
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/003-005**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept

**2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/013-015,  
EU/1/99/126/026 (Ampułkostrzykawka 25 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułkostrzykawka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu  
fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki  
4 gaziki nasączone alkoholem

8 ampułkostrzykawk  
8 gazików nasączonych alkoholem

12 ampułkostrzykawk  
12 gazików nasączonych alkoholem

24 ampułkostrzykawki  
24 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z  
lodówki).  
Wstrzykiwać powoli, pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/013 4 ampułkostrzykawki  
EU/1/99/126/014 8 ampułkostrzykawk  
EU/1/99/126/015 24 ampułkostrzykawki  
EU/1/99/126/026 12 ampułkostrzykawk

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enbrel 25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKOSTRZYKAWCE – EU/1/99/126/013-015,  
EU/1/99/126/026 (Ampulkostrzykawka 25 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 25 mg do wstrzykiwań  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

**6. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/016-018  
(Ampułkostrzykawka 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułkostrzykawka leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2 ampułkostrzykawki  
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułkostrzykawki  
4 gaziki nasączone alkoholem

12 ampułkostrzykawk  
12 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).  
Wstrzykiwać powoli pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/016 2 ampułkostrzykawki  
EU/1/99/126/017 4 ampułkostrzykawki  
EU/1/99/126/018 12 ampułkostrzykawk

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enbrel 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKOSTRZYKAWCE – EU/1/99/126/016-018  
(Ampułkostrzykawka 50 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 50 mg do wstrzykiwań  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/019-021  
(Wstrzykiwacz 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wstrzykiwacz leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (MYCLIC)

2 wstrzykiwacze MYCLIC  
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze MYCLIC  
4 gaziki nasączone alkoholem

12 wstrzykiwaczy MYCLIC  
12 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/019 2 wstrzykiwacze  
EU/1/99/126/020 4 wstrzykiwacze  
EU/1/99/126/021 12 wstrzykiwaczy

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Enbrel 50 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA WSTRZYKIWACZU – EU/1/99/126/019-021  
(Wstrzykiwacz 50 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

**6. INNE**

MYCLIC



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 10 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol  
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem  
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika  
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań  
4 nasadki na fiolkę  
8 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu leku Enbrel (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/022

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Enbrel 10 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA FIOŁCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Rozpuszczalnik do leku Enbrel  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml wody do wstrzykiwań

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB  
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/023-025  
(Wstrzykiwacz 25 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wstrzykiwacz leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki leku Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (MYCLIC)

4 wstrzykiwacze MYCLIC  
4 gaziki nasączone alkoholem

8 wstrzykiwaczy MYCLIC  
8 gazików nasączonych alkoholem

24 wstrzykiwacze MYCLIC  
24 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/023 4 wstrzykiwacze  
EU/1/99/126/024 8 wstrzykiwaczy  
EU/1/99/126/025 24 wstrzykiwacze

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Enbrel 25 mg



|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA WSTRZYKIWACZU – EU/1/99/126/023-025  
(Wstrzykiwacz 25 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
etanercept  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

**6. INNE**

MYCLIC

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM — EU/1/99/126/027-029**  
**(Wkład do dozownika 25 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wkład do dozownika produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki produktu Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

4 wkłady do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
8 gazików nasączonych alkoholem

8 wkładów do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
16 gazików nasączonych alkoholem

24 wkłady do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
48 gazików nasączonych alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu produktu z lodówki).

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wkłady do dozownika przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/027 4 wkłady do dozownika  
EU/1/99/126/028 8 wkładów do dozownika  
EU/1/99/126/029 24 wkłady do dozownika

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enbrel 25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKSTUROWYM – EU/1/99/126/030-032**  
**(Wkład do dozownika 50 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika  
etanercept

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wkład do dozownika produktu Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Pozostałe składniki produktu Enbrel:  
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

2 wkłady do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
4 gaziki nasączone alkoholem

4 wkłady do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
8 gazików nasączonych alkoholem

12 wkłady do dozownika jednorazowego użytku, do stosowania wyłącznie ze wstrzykiwaczem  
SMARTCLIC  
24 gaziki nasączone alkoholem

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:  
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu produktu z lodówki).

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wkłady do dozownika przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/99/126/030 2 wkłady do dozownika  
EU/1/99/126/031 4 wkłady do dozownika  
EU/1/99/126/032 12 wkładów do dozownika

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Enbrel 50 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WKŁAD DO DOZOWNIKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Enbrel 25 mg, wstrzyknięcie  
Enbrel 50 mg, wstrzyknięcie  
etanercept  
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml  
1 ml

**6. INNE**

Końcówka igły

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań *etanercept*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach

niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:

- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
- Łuszczykowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W

przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## Dzieci i młodzież

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku

poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

### **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

### **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

### Łuszczycyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

### **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

### **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

### **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

##### Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.



- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; tocień lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).
- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):  
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):  
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

#### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:

Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg dostępny jest w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki zawierające pojedynczą dawkę leku i 8 gazików nasączonych alkoholem.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

**7. Instrukcja użycia**

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
  - b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
  - c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
  - d. **Dodawanie wody do wstrzykiwań**
  - e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
  - f. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
  - g. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
  - h. **Postępowanie z pozostałościami**
- 
- a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki

samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

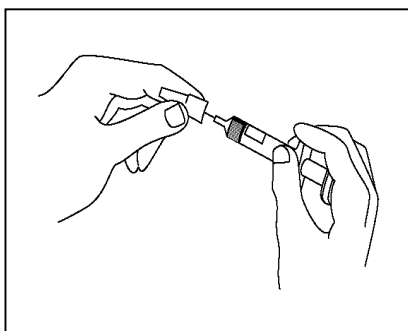
#### **b. Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć fiolkę leku Enbrel z lodówki i umieścić na płaskiej powierzchni.
- Konieczne będą także następujące elementy:
  - Sterylna strzykawka oraz igła(y) o średnicy 25 x 16 mm lub podobna
  - Fiolka lub ampułka z wodą do wstrzykiwań
  - 2 gaziki nasączone alkoholem
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

#### **c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsła nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Należy upewnić się, czy igła jest prawidłowo założona na strzykawkę. W razie wątpliwości jak zakładać igłę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 1). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

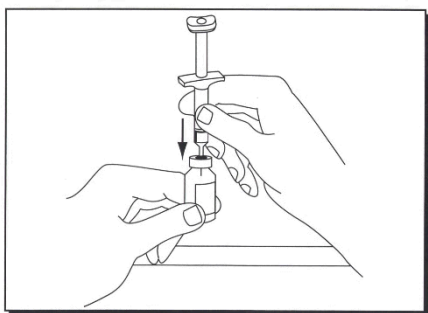
Rysunek 1.



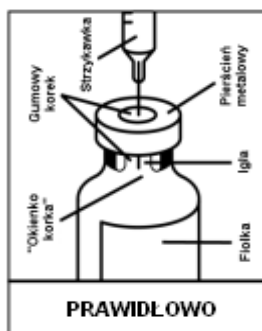
- Należy upewnić się, czy strzykawka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.
- W razie wątpliwości jak prawidłowo napełnić strzykawkę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Należy upewnić się, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza.
- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 2). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona, to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona, to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwić to

prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 4).

Rysunek 2.



Rysunek 3.



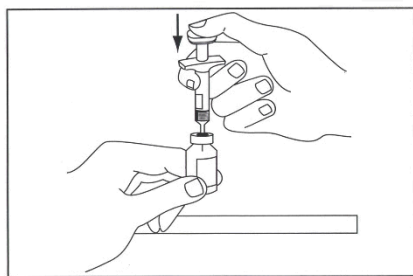
Rysunek 4.



**d. Dodawanie wody do wstrzykiwań**

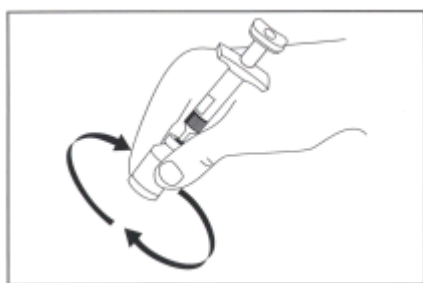
- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



- Pozostawić strzykawkę w niezmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 6). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrażowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór używając nowej fiolki z lekiem Enbrel, wody do wstrzykiwań, strzykawki, igły i gazików.

Rysunek 6.

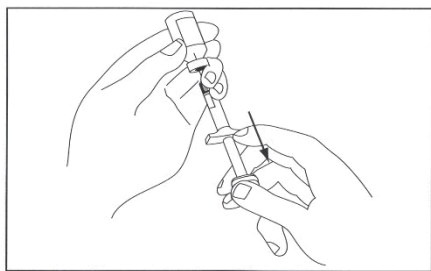


**e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**

- Trzymając nadal igłę w fiolce, ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 7). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego

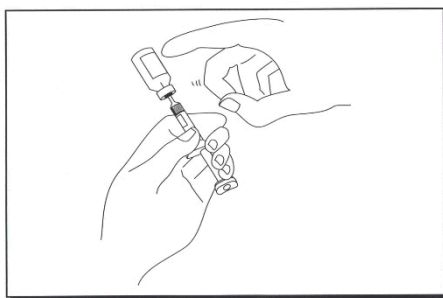
wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza.

Rysunek 7.



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolice igły, należy lekko pknąć w strzykawkę (patrz Rysunek 8). Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 8.



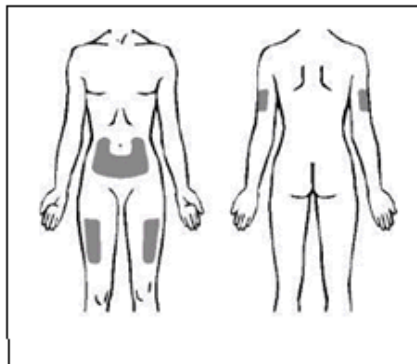
- Wysunąć igłę całkowicie z fiolki. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni.

*(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne.)*

#### **f. Wybór miejsca wstrzyknięcia**

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 9). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 9.

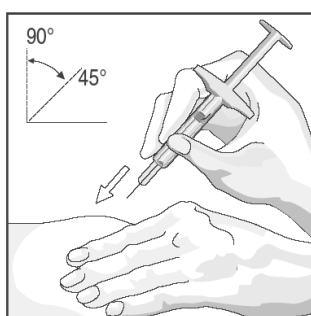


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

**g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**

- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 10). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

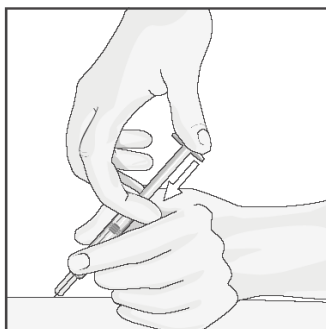
Rysunek 10.





- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 11).

Rysunek 11.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

#### **h. Postępowanie z pozostałościami**

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

**W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań etanercept

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
  - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
  - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Lateks:** Gumowa końcówka strzykawki jest wykonana z lateksu (suchego kauczuku naturalnego). Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Enbrel, jeśli strzykawka będzie używana przez osobę ze znaną lub możliwą nadwrażliwością (alergią) na lateks lub lek Enbrel będzie podawany takiej osobie.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję

- o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
  - **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
  - **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
  - **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
  - **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
  - **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
  - **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
  - **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
  - **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
  - **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
  - **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## **Dzieci i młodzież**

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

## **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

## **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

## **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

## Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

## Przerwanie stosowania leku Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.

- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczeniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przebieżenia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; tocień lub zespół toczeniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).



- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):  
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):  
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:

Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4, 8 lub 24 fiolki do jednorazowego użycia, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

**7. Instrukcja użycia**

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. Wprowadzenie
- b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
- c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Umieszczenie igły w strzykawce**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- i. **Postępowanie z pozostałościami**

#### a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

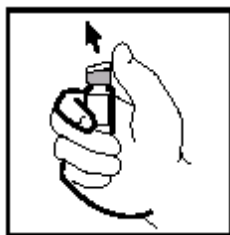
#### b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  - 1 fiolka z lekiem Enbrel*
  - 1 ampulkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)*
  - 1 igła*
  - 1 nasadka na fiolkę*
  - 2 gaziki nasączone alkoholem*
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

#### c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

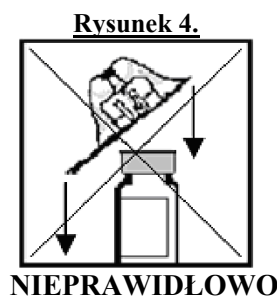
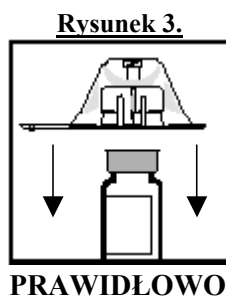
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.



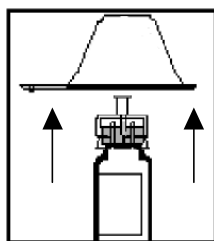
- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.

- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kołec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy poczuje się, że kołec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kołec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.



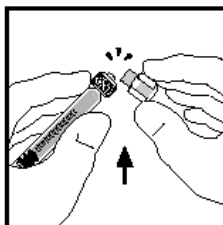
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

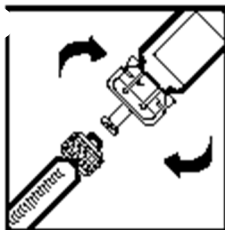
Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką, należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie

końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

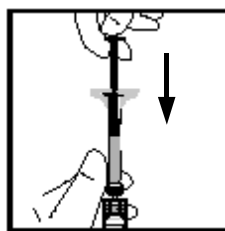
Rysunek 7.



**d. Dodawanie rozpuszczalnika**

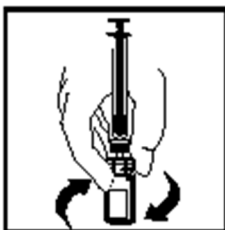
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni, należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

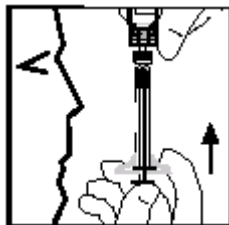
Rysunek 9.



**e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**

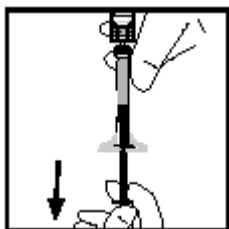
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



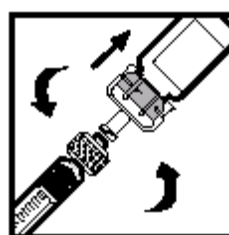
- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następną czynność.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół, należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.



- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

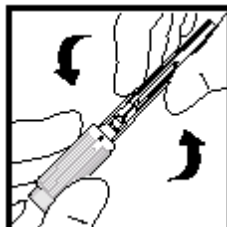
*(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne.)*

**f. Umieszczenie igły w strzykawce**

- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.

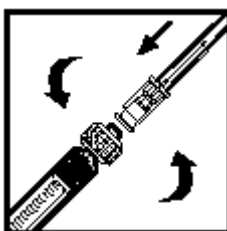
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą ręką należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół, aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



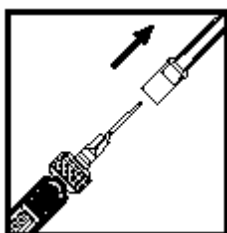
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.





- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

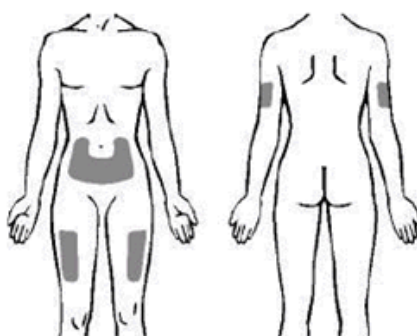
Rysunek 16.



#### g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.



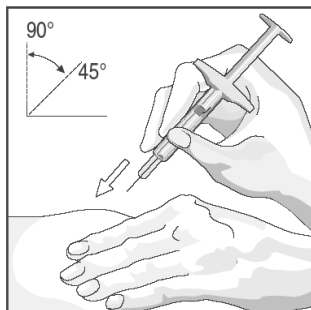
- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

#### h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.

- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy  $45^{\circ}$  a  $90^{\circ}$  (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

#### **i. Postępowanie z pozostałościami**

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużyta igła i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

**W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce**  
**Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce**  
etanercept

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
  - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
  - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie

dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## **Dzieci i młodzież**

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Enbrel zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za

słabego działania leku Enbrel.

Lek Enbrel w ampułkostrzykawce dostępny jest w dwóch mocach: 25 mg i 50 mg.

### **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

#### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

### **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

**Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

## **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

## **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.     Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### **Ciężkie działania niepożądane**

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bledź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.



- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczyńioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych

jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy **poczekać około 15 - 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

#### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu zawierającego 25 mg etanerceptu.

#### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 1,0 ml roztworu zawierającego 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie**

#### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Lek Enbrel dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Każde opakowanie leku zawiera 4, 8, 12 lub 24 ampułkostrzykawki i 4, 8, 12 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Lek Enbrel dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Każde opakowanie leku zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawk i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **7. Instrukcja użycia**

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

### **Wprowadzenie**

**Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku**

**Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia**

**Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**

**Etap 4: Postępowanie z pozostałościami**

### **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

### **Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku**

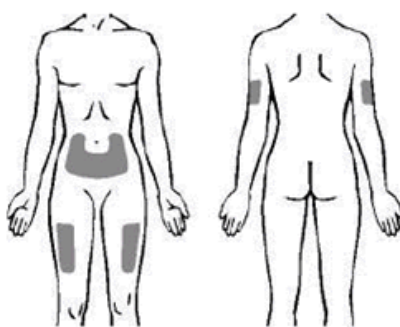
1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułkostrzykawkę z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Zaczynając od jednego z górnych rogów, zdjąć papierową osłonę z górnej części i z boków tacy. Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułkostrzykawką zawierającą lek Enbrel. Założyć z powrotem papierową osłonę na tacę i włożyć pudełko zawierające pozostałe ampułkostrzykawkę z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Enbrel. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku Enbrel, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.
3. **Należy odczekać od 15 do 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową. NIE zdejmować osłonki igły, podczas gdy Enbrel osiąga temperaturę pokojową. Poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez roztwór, może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).**
4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem, bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.

6. Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować leku jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

## Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknąć leku Enbrel w ampułkostrzykawce obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1.



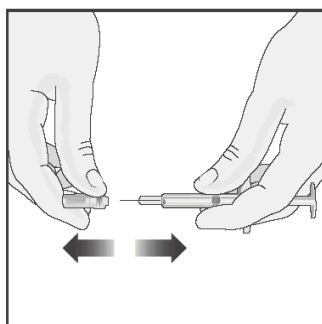
2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne.)
3. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

## Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
2. Należy podnieść ampułkostrzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekręcać nią podczas jej usuwania.**

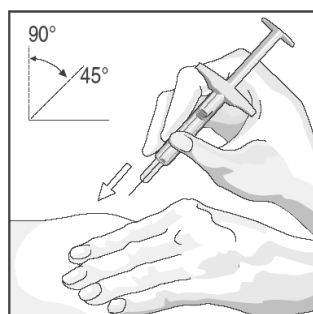
Po usunięciu osłonki igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić, aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka, gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

Rysunek 2.



3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy  $45^\circ$  a  $90^\circ$  (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3.



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4).

Rysunek 4.



6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

#### **Etap 4: Postępowanie z pozostałościami**

- Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

**W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu *etanercept*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach

niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:

- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
- Łuszczykowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko

kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## **Dzieci i młodzież**

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Enbrel zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wrażliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 25 mg. Do dawkowania 50 mg dostępna jest dawka 50 mg leku Enbrel.

### **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

#### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzenia właściwej dawki.

### **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

**Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimkolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

### **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

### **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.   Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### **Ciężkie działania niepożądane**

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.

- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczyńioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych

jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na wstrzykiwaczu MYCLIC po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.



Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz MYCLIC zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel dostępny jest w postaci wstrzykiwacza (MYCLIC) zawierającego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Wstrzykiwacz MYCLIC zawiera przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 4, 8 lub 24 wstrzykiwacze i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## 7. Instrukcja użycia

### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (etanercept)

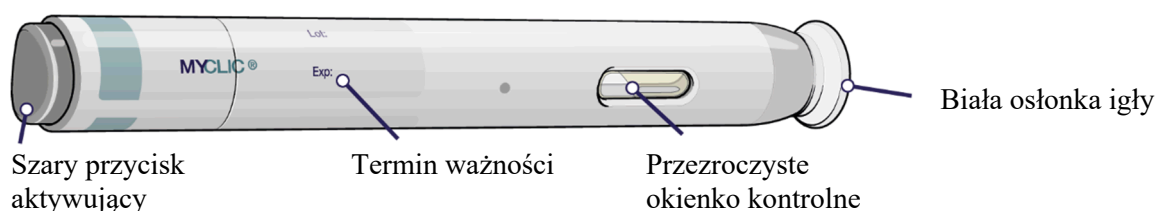
Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych

#### Wprowadzenie

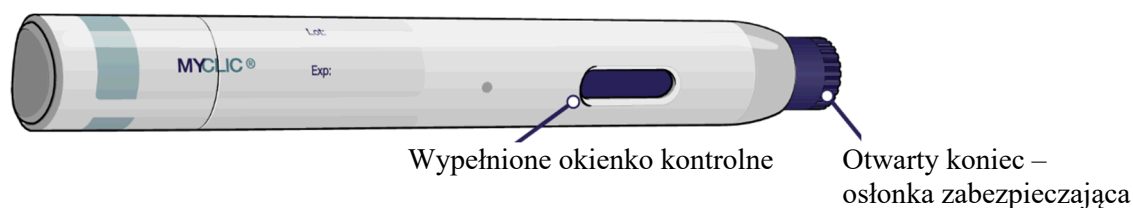
- W poniższej instrukcji wyjaśniono sposób wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu MYCLIC.
- Instrukcję tę należy uważnie przeczytać i po kolei zgodnie z nią postępować.
- Lekarz udzieli pacjentowi informacji, jak wstrzykiwać lek Enbrel. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że rozumie, jak należy właściwie używać wstrzykiwacza MYCLIC.
- W razie pytań dotyczących sposobu wstrzykiwania należy skontaktować się z lekarzem.

#### Wstrzykiwacz MYCLIC

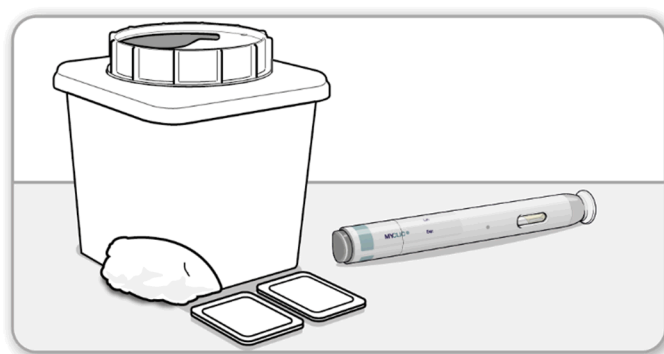
##### Przed wstrzyknięciem



##### Po wstrzyknięciu



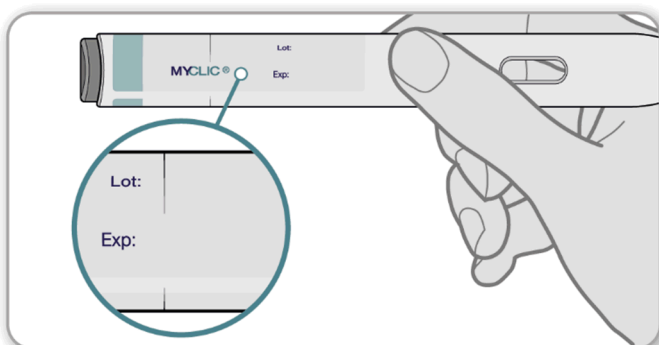
#### Krok 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Enbrel



- Na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni **zebrać** następujące przedmioty, wymagane do każdego wstrzyknięcia:
  - jeden wstrzykiwacz MYCLIC
  - jeden wacik nasączony alkoholem
  - odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (brak w zestawie)
  - czyste bawełniane waciki lub gaziki (brak w zestawie).
- **Nie** potrząsać wstrzykiwaczem.
- **Nie** zdejmować białej osłonki, dopóki nie pojawi się odpowiednia instrukcja.

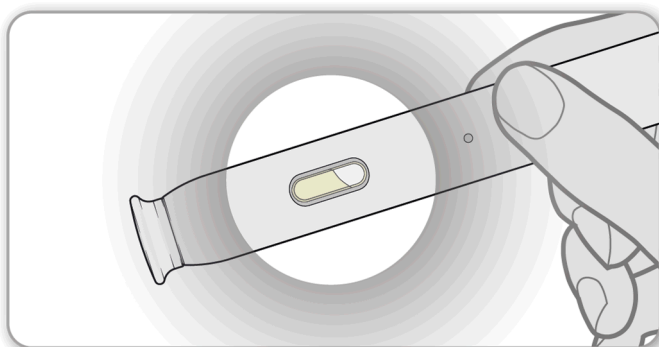
- Aby wstrzyknięcie było bardziej komfortowe, wstrzykiwacz pozostawić w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut, z niewyjętą białą osłonką.
- **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza w inny sposób.

## Krok 2: Sprawdzenie na etykiecie terminu ważności i wielkości dawki



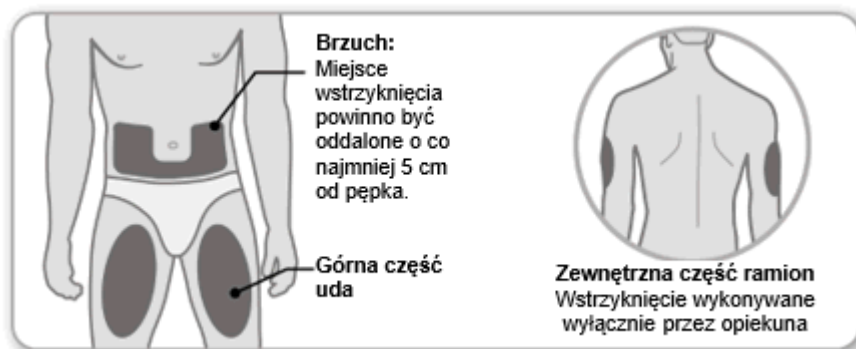
- **Sprawdzić** termin ważności (miesiąc/rok) na etykiecie wstrzykiwacza.
- **Upewnić** się, że na etykiecie wstrzykiwacza podana jest prawidłowa moc dawki.
- Jeśli upłynął termin ważności lub nie jest to przepisana dawka, **nie** używać wstrzykiwacza i skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy.

## Krok 3: Sprawdzenie leku



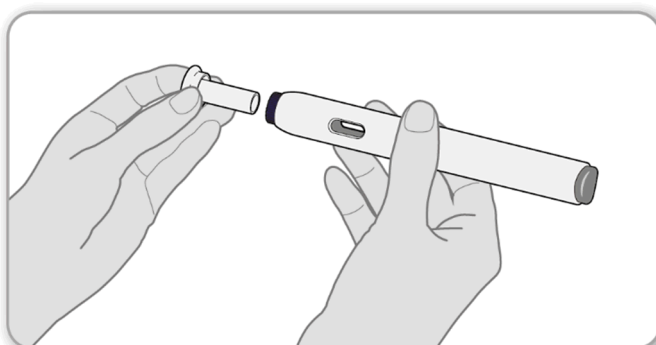
- W przeziernym okienku kontrolnym **sprawdzić** wygląd leku we wstrzykiwaczu. Roztwór powinien być przejrzysty albo lekko opalizujący, od bezbarwnego do bladożółtego lub bladobrązowego, i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białka. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy.
- **Nie** stosować leku, jeżeli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane wyżej. W razie wątpliwości co do wyglądu roztworu skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy.
- **Uwaga:** W okienku może być widoczny pęcherzyk powietrza. Jest to prawidłowe.

#### Krok 4: Wybór i oczyszczenie miejsca wstrzyknięcia



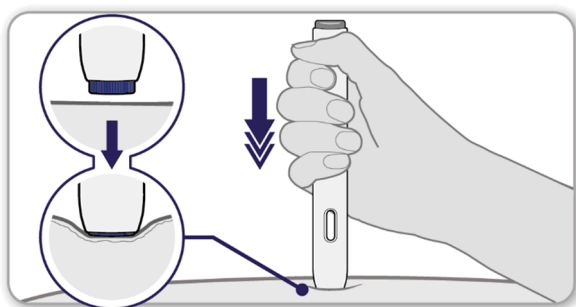
- **Wybrać** miejsce wstrzyknięcia pośrodku przedniej górnej powierzchni ud lub na brzuchu, w odległości 5 cm od pępka. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może je podać w zewnętrzny obszar tylnej górnej części ramienia.
- **Każde** kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **Nie** wstrzykiwać w skórę delikatną, zasinioną lub twardą. Unikać blizn i rozstępów. Jeżeli u pacjenta występuje łuszczyca, **nie** wstrzykiwać bezpośrednio w uniesioną, zgrubiałą, zaczerwienioną lub łuszczącą się skórę.
- **Oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wodą i mydłem albo wacikiem nasączonym alkoholem.
- **Odczekać**, aż wyschnie. **Nie** dotykać, nie wachlować ani nie dmuchać na oczyszczone miejsce.

#### Krok 5: Zdjęcie osłonki igły



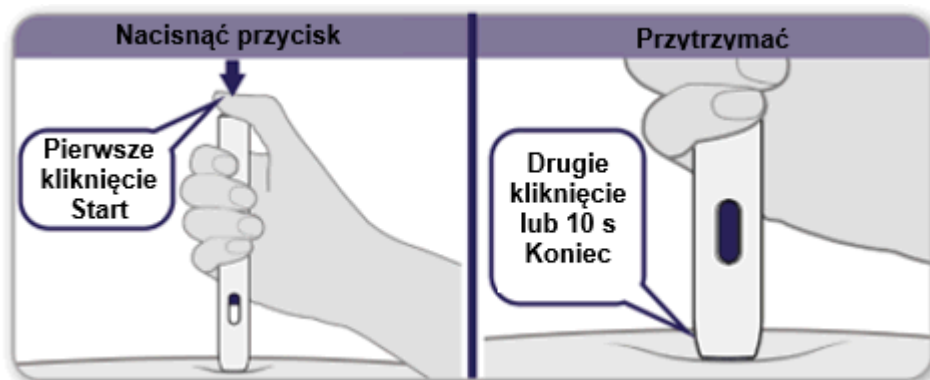
- **Zdjąć** białą osłonkę igły przez pociągnięcie jej na wprost. **Nie** zginać osłonki podczas wyjmowania.
  - Po usunięciu osłonki **nie** wkładać jej ponownie.
  - Po wyjęciu tej osłonki widoczna będzie fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę, lekko wystająca ze wstrzykiwacza. **Nie** naciskać końca osłonki zabezpieczającej palcami ani kciukiem.
  - W przypadku upuszczenia wstrzykiwacza po zdjęciu osłonki igły **nie wolno** go używać.
- Uwaga:** Na końcu igły może pojawić się kropla płynu. Jest to prawidłowe.

### Krok 6: Przyciśnięcie wstrzykiwacza do skóry



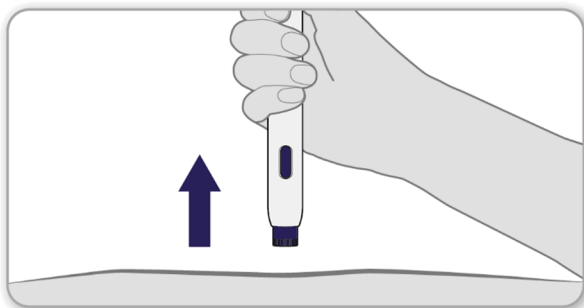
- **Przycisnąć** wstrzykiwacz do skóry otwartym końcem pod kątem 90 stopni tak mocno, by fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę została całkowicie wsunięta do wnętrza wstrzykiwacza.  
**Uwaga:** Naciśnięcie szarego przycisku będzie możliwe dopiero, gdy osłonka zabezpieczająca igłę całkowicie wsunie się do wstrzykiwacza.  
Ściśnięcie lub rozciągnięcie skóry przed wstrzyknięciem może sprawić, że miejsce wstrzyknięcia będzie twardsze, co ułatwi naciśnięcie tego przycisku.

### Krok 7: Rozpoczęcie wstrzykiwania



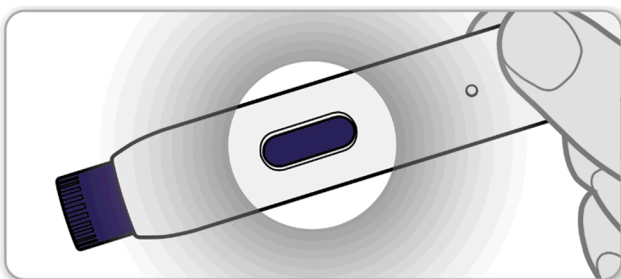
- **Nacisnąć** szary przycisk do oporu, aż słyszalne będzie **kliknięcie**. Kliknięcie to oznacza początek wstrzykiwania.
- Nadal mocno **przyciskać** wstrzykiwacz do skóry, do usłyszenia **drugiego kliknięcia** albo przez 10 sekund po pierwszym kliknięciu (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).  
**Uwaga:** Jeśli nie można rozpocząć wstrzyknięcia według opisu, mocniej docisnąć wstrzykiwacz do skóry, a następnie ponownie nacisnąć szary przycisk.

### Krok 8: Odsunięcie wstrzykiwacza od skóry



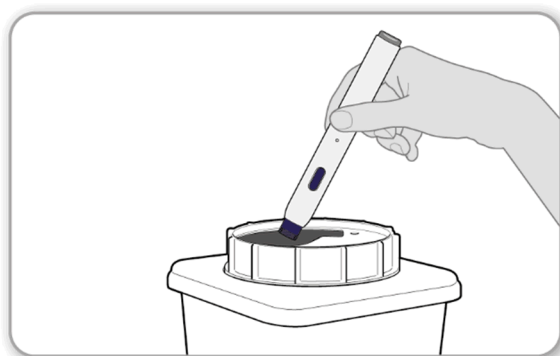
- **Odsunąć** wstrzykiwacz od skóry, podnosząc go bezpośrednio z miejsca wstrzyknięcia.
- Fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę wysunie się automatycznie, aby zasłonić igłę.

### Krok 9: Sprawdzenie okienka kontrolnego



- **Sprawdzić** okienko kontrolne wstrzykiwacza. Powinno być teraz całkowicie fioletowe.
  - Jeżeli okienko nie jest fioletowe, dawka leku mogła nie zostać wstrzyknięta w całości. Należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy. **Nie** stosować ponownie tego wstrzykiwacza. **Nie** stosować innego wstrzykiwacza.
  - Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia wystąpi krwawienie, przycisnąć tam na 10 sekund bawełniany wacik lub gazę. **Nie** rozcierać miejsca wstrzyknięcia.
- Uwaga:** Przycisk wstrzykiwania może pozostać wciśnięty. Jest to prawidłowe.

### Krok 10: Utylizacja



- Zużytego wstrzykiwacza **pozbyć się** zgodnie ze wskazówkami lekarza. **Nie** zakładać ponownie osłonki na wstrzykiwacz.
- **Nie** naciskać na koniec osłonki zabezpieczającej igłę. W przypadku pytań należy skonsultować się z lekarzem.

--Koniec instrukcji użycia--

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu *etanercept*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach



niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:

- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
- Łuszczykowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko

kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## **Dzieci i młodzież**

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Enbrel zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wrażliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel.

### **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

#### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzenia właściwej dawki.

### **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

**Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimkolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

## **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

## **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.   Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### **Ciężkie działania niepożądane**

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.

- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych

jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na wstrzykiwaczu MYCLIC po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząsteczki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząsteczki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz MYCLIC zawiera 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel dostępny jest w postaci wstrzykiwacza (MYCLIC) zawierającego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Wstrzykiwacz MYCLIC zawiera przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636



**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

## 7. Instrukcja użycia

### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (etanercept)

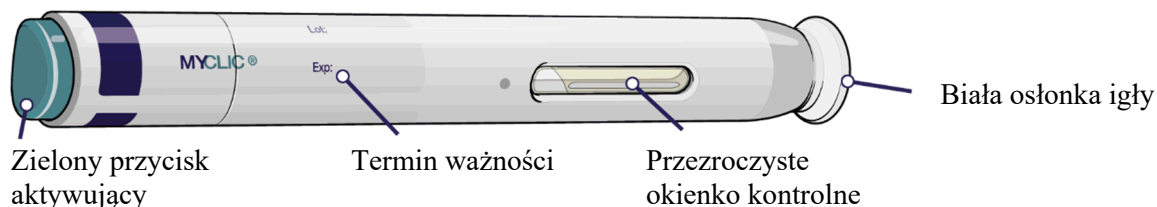
Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych

#### Wprowadzenie

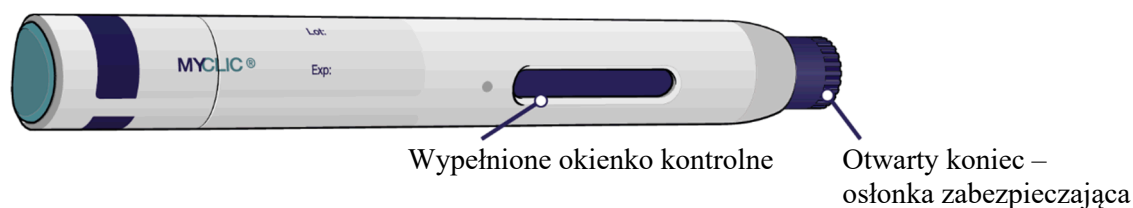
- W poniższej instrukcji wyjaśniono sposób wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu MYCLIC.
- Instrukcję tę należy uważnie przeczytać i po kolei zgodnie z nią postępować.
- Lekarz udzieli pacjentowi informacji, jak wstrzykiwać lek Enbrel. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że rozumie, jak należy właściwie używać wstrzykiwacza MYCLIC.
- W razie pytań dotyczących sposobu wstrzykiwania należy skontaktować się z lekarzem.

#### Wstrzykiwacz MYCLIC

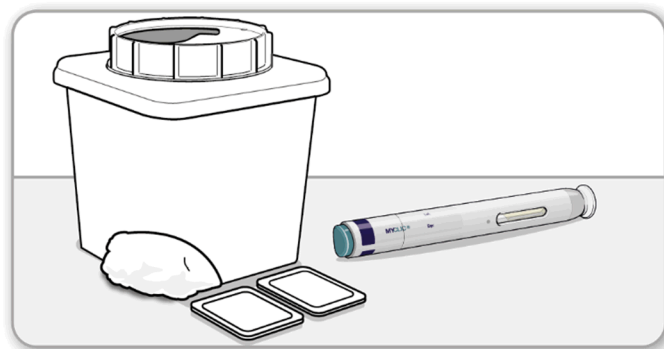
##### Przed wstrzyknięciem



##### Po wstrzyknięciu



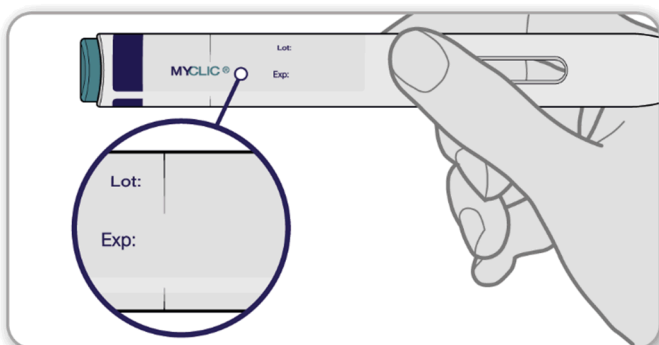
#### Krok 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Enbrel



- Na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni **zebrać** następujące przedmioty, wymagane do każdego wstrzyknięcia:
  - jeden wstrzykiwacz MYCLIC
  - jeden wacik nasączony alkoholem
  - odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (brak w zestawie)
  - czyste bawełniane waciki lub gaziki (brak w zestawie).
- **Nie** potrząsać wstrzykiwaczem.
- **Nie** zdejmować białej osłonki, dopóki nie pojawi się odpowiednia instrukcja.

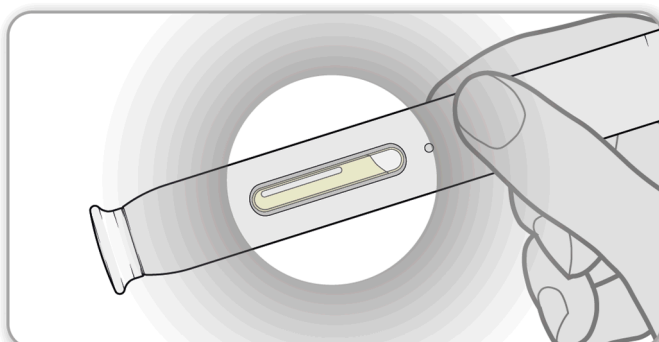
- Aby wstrzyknięcie było bardziej komfortowe, wstrzykiwacz należy pozostawić w temperaturze pokojowej na 15 do 30 minut z niewyjętą białą osłonką.
- **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza w inny sposób.

## Krok 2: Sprawdzenie na etykiecie terminu ważności i wielkości dawki



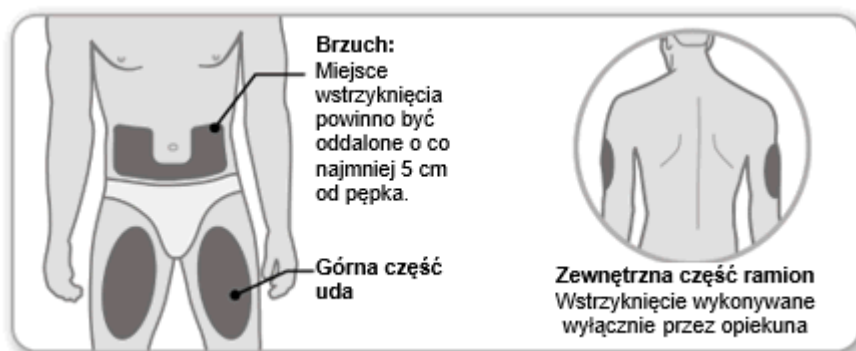
- **Sprawdzić** termin ważności (miesiąc/rok) na etykiecie wstrzykiwacza.
- **Upewnić** się, że na etykiecie wstrzykiwacza podana jest prawidłowa moc dawki.
- Jeśli upłynął termin ważności lub nie jest to przepisana dawka, **nie** używać wstrzykiwacza i skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy.

## Krok 3: Sprawdzenie leku



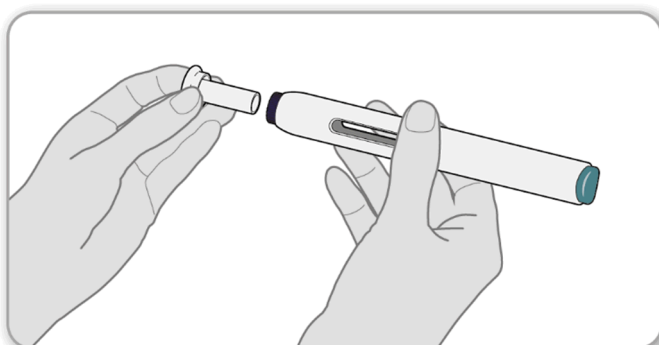
- W przeziernym okienku kontrolnym **sprawdzić** wygląd leku we wstrzykiwaczu. Roztwór powinien być przejrzysty albo lekko opalizujący, od bezbarwnego do bladożółtego lub bladobrązowego, i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białka. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy.
- **Nie** stosować leku, jeżeli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane wyżej. W razie wątpliwości co do wyglądu roztworu skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy.
- **Uwaga:** W okienku może być widoczny pęcherzyk powietrza. Jest to prawidłowe.

#### Krok 4: Wybór i oczyszczenie miejsca wstrzyknięcia



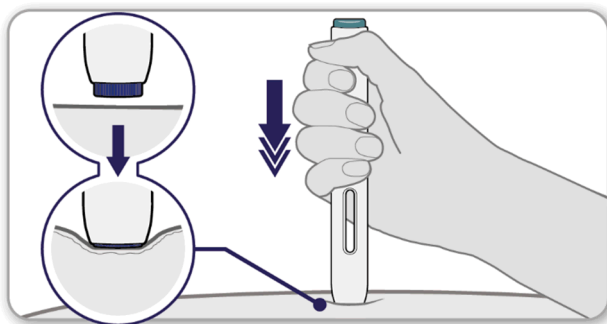
- **Wybrać** miejsce wstrzyknięcia pośrodku przedniej górnej powierzchni ud lub na brzuchu, w odległości 5 cm od pępka. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może je podać w zewnętrzny obszar tylnej górnej części ramienia.
- **Każde** kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **Nie** wstrzykiwać w skórę delikatną, zasinioną lub twardą. Unikać blizn i rozstępów. Jeżeli u pacjenta występuje łuszczyca, **nie** wstrzykiwać bezpośrednio w uniesioną, zgrubiałą, zaczerwienioną lub łuszczącą się skórę.
- **Oczyszczyć** miejsce wstrzyknięcia wodą i mydłem albo wacikiem nasączonym alkoholem.
- **Odczekać**, aż wyschnie. **Nie** dotykać, nie wachlować ani nie dmuchać na oczyszczone miejsce.

#### Krok 5: Zdjęcie osłonki igły



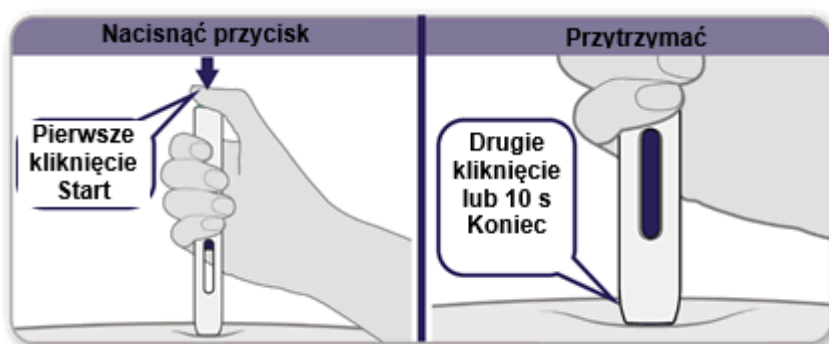
- **Zdjąć** białą osłonkę igły przez pociągnięcie jej na wprost. **Nie** zginać osłonki podczas wyjmowania.
  - Po usunięciu osłonki **nie** wkładać jej ponownie.
  - Po wyjęciu tej osłonki widoczna będzie fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę, lekko wystająca ze wstrzykiwacza. **Nie** naciskać końca osłonki zabezpieczającej palcami ani kciukiem.
  - W przypadku upuszczenia wstrzykiwacza po zdjęciu osłonki igły **nie wolno** go używać.
- Uwaga:** Na końcu igły może pojawić się kropla płynu. Jest to prawidłowe.

### Krok 6: Przyciśnięcie wstrzykiwacza do skóry



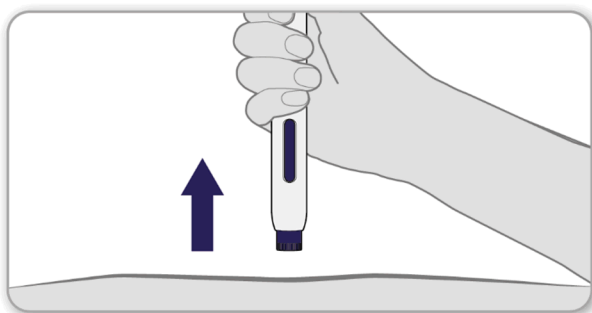
- **Przycisnąć** wstrzykiwacz do skóry otwartym końcem pod kątem 90 stopni tak mocno, by fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę została całkowicie wsunięta do wnętrza wstrzykiwacza.  
**Uwaga:** Naciśnięcie zielonego przycisku będzie możliwe dopiero, gdy osłonka zabezpieczająca igłę całkowicie wsunie się do wstrzykiwacza.  
Ściśnięcie lub rozciągnięcie skóry przed wstrzyknięciem może sprawić, że miejsce wstrzyknięcia będzie twardsze, co ułatwi naciśnięcie tego przycisku.

### Krok 7: Rozpoczęcie wstrzykiwania



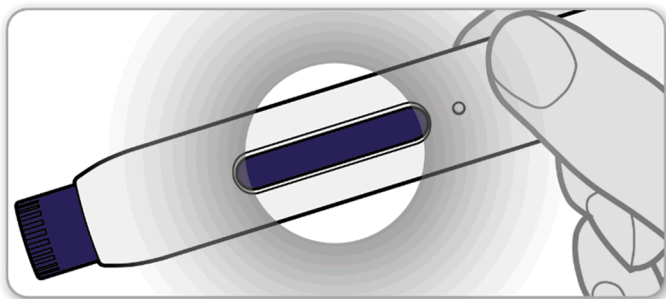
- **Nacisnąć** zielony przycisk do oporu, aż słyszalne będzie **kliknięcie**. Kliknięcie to oznacza początek wstrzykiwania.
- Nadal mocno **przyciskać** wstrzykiwacz do skóry, do usłyszenia **drugiego kliknięcia** albo przez 10 sekund po pierwszym kliknięciu (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).  
**Uwaga:** Jeśli nie można rozpocząć wstrzyknięcia według opisu, mocniej docisnąć wstrzykiwacz do skóry, a następnie ponownie nacisnąć zielony przycisk.

### Krok 8: Odsunięcie wstrzykiwacza od skóry



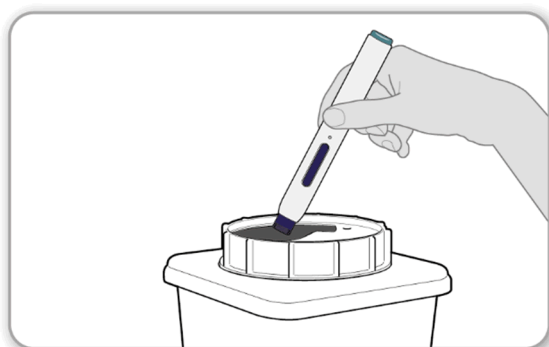
- **Odsunąć** wstrzykiwacz od skóry, podnosząc go bezpośrednio z miejsca wstrzyknięcia.
- Fioletowa osłonka zabezpieczająca igłę wysunie się automatycznie, aby zasłonić igłę.

### Krok 9: Sprawdzenie okienka kontrolnego



- **Sprawdzić** okienko kontrolne wstrzykiwacza. Powinno być teraz całkowicie fioletowe.
- Jeżeli okienko nie jest fioletowe, dawka leku mogła nie zostać wstrzyknięta w całości. Należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania pomocy. **Nie** stosować ponownie tego wstrzykiwacza. **Nie** stosować innego wstrzykiwacza.
- Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia wystąpi krwawienie, przycisnąć tam na 10 sekund bawełniany wacik lub gazę. **Nie** rozcierać miejsca wstrzyknięcia.  
**Uwaga:** Przycisk wstrzykiwania może pozostać wciśnięty. Jest to prawidłowe.

### Krok 10: Utylizacja



- Zużytego wstrzykiwacza **pozbyć się** zgodnie ze wskazówkami lekarza. **Nie** zakładać ponownie osłonki na wstrzykiwacz.  
**Nie** naciskać na koniec osłonki zabezpieczającej igłę. W przypadku pytań należy skonsultować się z lekarzem.

--Koniec instrukcji użycia--

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci etanercept**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### **1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje**

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
  - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
  - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u dziecka reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Lateks:** Gumowa końcówka strzykawki jest wykonana z lateksu (suchego kauczuku naturalnego). Należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Enbrel, jeśli strzykawka będzie używana przez osobę ze znaną lub możliwą nadwrażliwością (alergią) na lateks lub lek Enbrel będzie podawany takiej osobie.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości u dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko choruje lub kiedykolwiek chorowało na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.



- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u dziecka. Lekarz zdecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi) u dziecka, albo jakiegokolwiek innego nowotworu.  
Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.  
Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości u dziecka problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## Dzieci i młodzież

**Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem przez dziecko jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## Enbrel a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych, lub łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

## **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.**

Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli zastosuje się większą dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

## **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku u dziecka, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli opiekun przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy podawać dziecku dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

## **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

## Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia lub zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się z dzieckiem do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczyń i naczyń); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).
- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):  
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):  
rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Enbrel**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której

należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki). Ta nowa data ważności nie powinna przekraczać daty ważności podanej na pudełku.

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Pozostałe składniki to:

Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie**

Lek Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiolkę i 8 gazików nasączonych alkoholem.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu>

## **7. Instrukcja użycia**

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. Wprowadzenie**
- b. Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. Umieszczenie igły w strzykawce**
- g. Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- i. Postępowanie z pozostałościami**

### **a. Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz pediatra lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli opiekunowi dziecka informacji dotyczących techniki wstrzykiwania leku oraz ilości leku, którą należy podać dziecku. Opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku dziecku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami. W celu zapoznania się z instrukcją jak przechowywać lek Enbrel należy przeczytać punkt 5.

### **b. Czynności przed wstrzyknięciem leku**

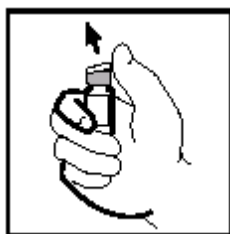
- Należy starannie umyć ręce.  
Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  - 1 fiolka z lekiem Enbrel*
  - 1 ampulkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)*
  - 1 igła*
  - 1 nasadka na fiolkę*
  - 2 gaziki nasączone alkoholem*
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).



c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

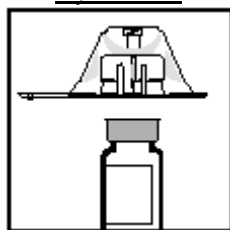
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.

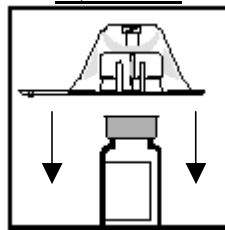


- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kołec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy poczuje się, że kołec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kołec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

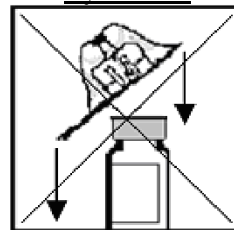


Rysunek 3.



**PRAWIDŁOWO**

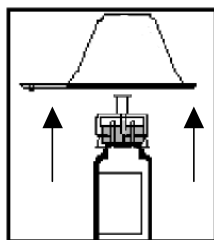
Rysunek 4.



**NIEPRAWIDŁOWO**

- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

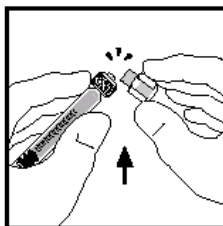
Rysunek 5.



- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej

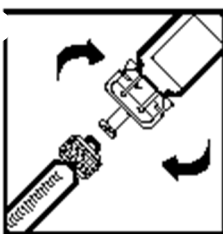
osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja pomiędzy końcówką strzykawki a otoczką jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

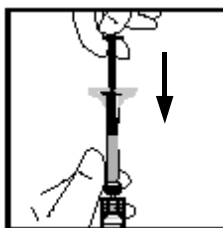
Rysunek 7.



#### d. Dodawanie rozpuszczalnika

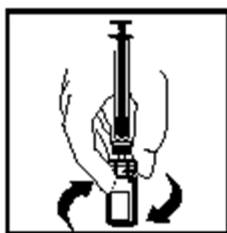
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

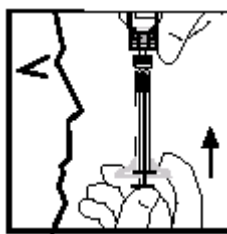
Rysunek 9.



**e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**

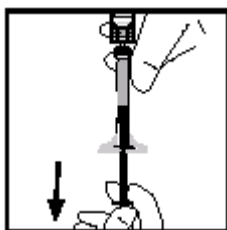
- Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego powinien udzielić opiekunowi dziecka informacji dotyczących prawidłowej ilości roztworu, którą należy pobrać z fiolki. Jeżeli lekarz nie udzielił takich informacji, należy się z nim skontaktować.
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



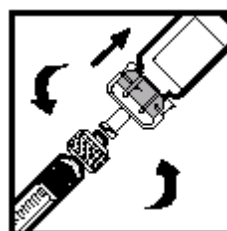
- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następne czynności.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.

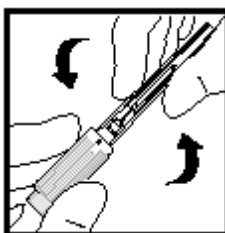


- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

#### **f. Umieszczenie igły w strzykawce**

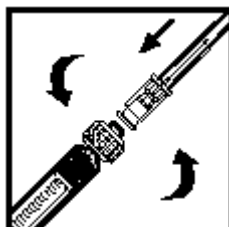
- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



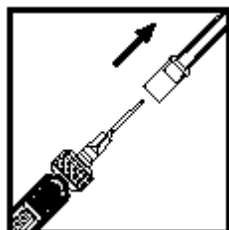
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

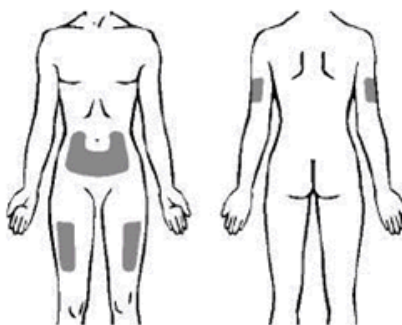
Rysunek 16.



**g. Wybór miejsca wstrzyknięcia**

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknąć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.

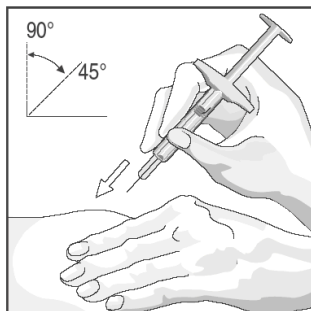


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

**h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**

- Za pomocą nowego gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

**i. Postępowanie z pozostałościami**

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużyta igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

**W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika etanercept

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 6 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje (patrz „Instrukcja użycia”)

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokują aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczykowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności.

U pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
  - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
  - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 12 lat, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpi ciężkie zakażenie krwi zwane posocznicą albo pacjent lub dziecko jest narażony na ryzyko wystąpienia takiego zakażenia. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową.



Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Nowotwór złośliwy:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.

Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.

Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.

U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.

U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił nowotwór skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości u pacjenta problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## **Dzieci i młodzież**

Szczepienia: Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

## **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **Enbrel zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za

słabego działania leku Enbrel.

Lek Enbrel we wkładzie do dozownika jest dostępny w mocach 25 mg i 50 mg.

### **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

#### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel to 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg) podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

### **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

**Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w „Instrukcja użycia”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.**

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

### **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

### **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4.   Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### **Ciężkie działania niepożądane**

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.

- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- **Objawy nowotworów:** nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji nowotworu. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe tkanki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia** lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):  
zakażenia (w tym przebieżenia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; nowotwór skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj nowotworu krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj nowotworu skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczень lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-białoczerwona wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u

pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób): zmniejszenie wytwarzania istotnych komórek krwi w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry); mięsak Kaposiego (rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio **do krajowego systemu zgłaszania**” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wkłady do dozownika przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wkładu do dozownika z lodówki należy poczekać około 15–30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wkładzie do dozownika osiągnął temperaturę pokojową. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Wkłady do dozownika mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo, nie dłużej niż przez 4 tygodnie, zapewniając ochronę przed światłem; po tym okresie nie należy ich ponownie umieszczać w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku Enbrel we wkładzie do dozownika z lodówki oraz daty, po której lek Enbrel należy wyrzucić (nieprzekraczającej 4 tygodni od wyjęcia z lodówki).

W okienku kontrolnym wkładu do dozownika należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem

roztworu należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

#### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każdy wkład do dozownika zawiera 0,5 ml roztworu, co zapewnia 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie**

Produkt Enbrel jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w gotowym do użycia wkładzie do dozownika. Wkład do dozownika przeznaczony jest do użytku ze wstrzykiwaczem SMARTCLIC. Wstrzykiwacz ten dostarczany jest osobno. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

#### Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Opakowanie tekturowe zawiera 4, 8 lub 24 wkłady do dozownika i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161



**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

# Instrukcja użycia

**Enbrel®**

(etanercept)

25 mg / 0,5 ml

Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych

## Istotne informacje

- Niniejszą instrukcję użycia należy zachować. Przedstawia ona krok po kroku, w jaki sposób należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie.
- Lek Enbrel należy stosować wyłącznie po przeczytaniu i zrozumieniu niniejszej instrukcji użycia.
- Lek Enbrel należy stosować wyłącznie po przeszkoleniu przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.
- Wkład do dozownika zawiera pojedynczą dawkę leku Enbrel i może być używany wyłącznie ze wstrzykiwaczem SMARTCLIC.
- Wkład do dozownika i wstrzykiwacz SMARTCLIC będą w niniejszej instrukcji użycia określane jako „wkład” i „wstrzykiwacz”.
- Jeśli pacjent korzysta ze wstrzykiwacza po raz pierwszy, powinien postępować zgodnie z instrukcjami konfiguracji zawartymi w oddzielnej instrukcji obsługi. Ze wstrzykiwacza nie będzie można korzystać, dopóki nie zostanie przeprowadzona konfiguracja.
- **Nie** należy próbować korzystać z wkładów w połączeniu z innym wstrzykiwaczem.
- **Nie** wolno udostępniać wkładów ani wstrzykiwacza innym osobom.
- **Nie** należy postrząsać wkładami ani wstrzykiwaczem zawierającym wkład.
- **Nie** wolno ponownie używać wkładu po zdjęciu nasadki igły.
- Nie wolno dopuścić do wycieku płynu na wkłady lub wstrzykiwacz. Nie wolno płukać ani wkładać wkładów lub wstrzykiwacza pod wodę.
- Więcej informacji na temat dostępu do menu, korzystania z wkładu treningowego, zaawansowanego użytkowania oraz rozwiązywania problemów z komunikatami o błędach można znaleźć w dodatkowej instrukcji obsługi wstrzykiwacza.

## Przechowywanie

- Wkłady należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C. Wkładów **nie** należy zamrażać. Wkładów **nie** należy przechowywać we wstrzykiwaczu.
- Wkłady należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu do czasu użycia, w celu ochrony przez bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.
- Wkłady można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25 °C przez okres nieprzekraczający 4 tygodni. Po osiągnięciu temperatury pokojowej wkładów **nie** należy umieszczać w lodówce.
- Wkłady i wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci i młodzieży.
- Informacje na temat przechowywania i czyszczenia wstrzykiwacza można znaleźć w instrukcji obsługi wstrzykiwacza.

## Wymagane materiały

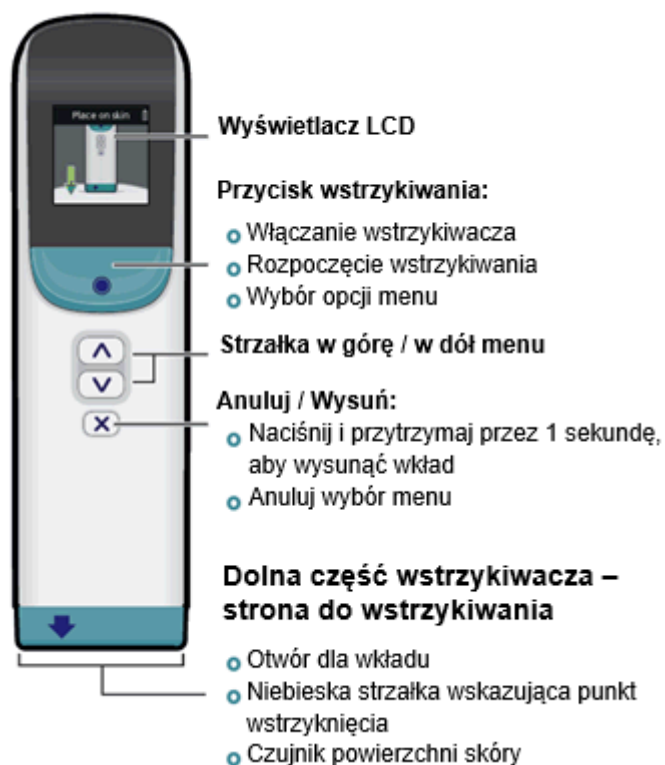
- Należy **przygotować** następujące materiały i ułożyć je na czystej, płaskiej powierzchni:
  - o pudełko tekturowe produktu Enbrel zawierające wkłady
  - o wstrzykiwacz SMARTCLIC
  - o gaziki nasączone alkoholem
  - o czyste waciki lub gaziki (brak w zestawie)
  - o odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (brak w zestawie).

- **Nie należy** używać, jeśli pudełko zostanie upuszczone lub uszkodzone.  
**Uwaga:** W przypadku braku któregośkolwiek z wymaganych materiałów należy skonsultować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

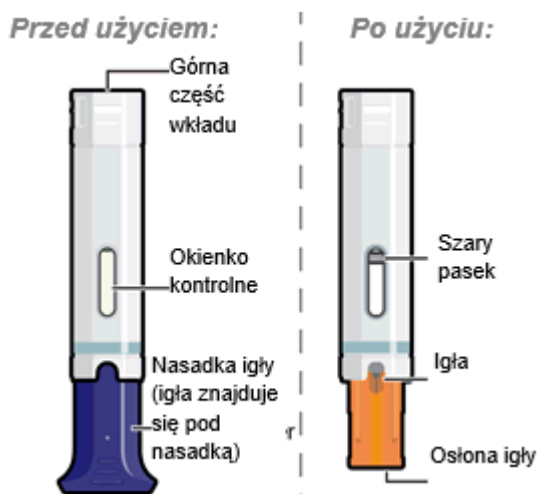
## Wstrzykiwacz:

Więcej informacji można znaleźć w instrukcji obsługi.

### Górna część wstrzykiwacza



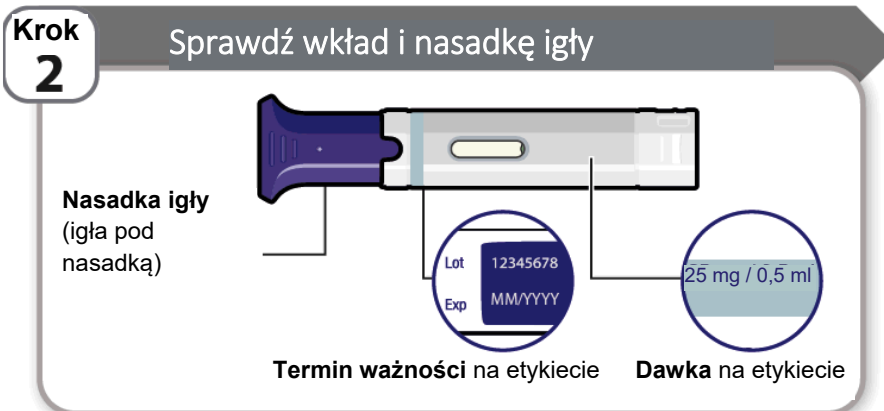
## Wkład:



## Kroki przygotowawcze



- **Wyjmij** 1 wkład z tacki wewnątrz pudełka tekturowego.
- **Umieść** pudełko tekturowe i tackę z niewykorzystanymi wkładami z powrotem w lodówce.
- **Umyj** i wytrzyj ręce.
- Aby wstrzyknięcie było bardziej komfortowe, należy pozostawić wkład w temperaturze pokojowej na około **15–30** minut, z dala od bezpośredniego światła słonecznego. Wkładu **nie** należy ogrzewać w żaden inny sposób.



- **Sprawdź** datę ważności i dawkę leku wydrukowaną na etykiecie. Leku **nie** należy stosować, jeśli upłynęła data ważności lub jeśli nie jest to przepisana dawka leku.
- **Sprawdź** wkład. **Nie** należy go używać, jeśli:
  - o został upuszczony, nawet jeśli nie wygląda na uszkodzony
  - o jest uszkodzony
  - o nasadka igły jest poluzowana
  - o został zamrożony lub narażony na działanie wysokiej temperatury
  - o był przechowywany w temperaturze pokojowej przez ponad 4 tygodnie
  - o po osiągnięciu temperatury pokojowej został ponownie umieszczony w lodówce.
- **Nie** należy zdejmować nasadki igły, dopóki nie pojawi się taka instrukcja.



- **Sprawdź lek**, patrząc przez okienko kontrolne — roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego; może on zawierać niewielkie, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek, co jest typowe.
  - **Nie stosować** tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej.
  - **Nie należy** potrząsać wkładem.
- Uwaga:** W razie wątpliwości dotyczących leku należy skontaktować się z lekarzem.



- **Zawsze należy wybierać** miejsce wstrzyknięcia na brzuchu, górnej części ud lub (dotyczy wyłącznie wstrzyknięć wykonywanych przez opiekuna) zewnętrznej części ramion.
  - **Wybierz** miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia i o co najmniej 5 cm od pępka.
  - **Nie należy** wstrzykiwać w obszary kostne ani miejsca na skórze, które są popękane, posiniaczone, zaczerwienione, bolące (tkliwe) lub stwardniałe. Należy unikać wstrzyknięć w obszarach, w których występują blizny lub rozstępy.
  - **Nie należy** wstrzykiwać przez ubranie.
- Uwaga:** Jeśli pacjent ma łuszczycę, **nie** należy wstrzykiwać bezpośrednio w żadne wypukłe, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się plamy albo zmiany skórne.
- **Oczyść** miejsce wstrzyknięcia dołączonym gazikiem nasączonym alkoholem i **pozostaw do wyschnięcia**.



- **Oczyszczyć** końcówkę wstrzykiwacza dołączonym do zestawu gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia **odczekać** do wyschnięcia końcówki wstrzykiwacza.

### Etapy wstrzykiwania



- **Popchnij** mocno wkład **prosto** przez otwór na dole, bez przekręcania go, aż do wyczuwalnego oporu. Wstrzykiwacz włączy się po prawidłowym włożeniu wkładu.
- **Sprawdź**, czy na wyświetlaczu wyświetlana jest dawka 25 mg, a data ważności nie upłynęła.  
**Uwaga:** Wstrzykiwacz wyłączy się po 90 sekundach braku aktywności. Naciśnij i przytrzymaj przycisk wstrzykiwania, aby ponownie włączyć wstrzykiwacz.



- **Zdejmij** nasadkę igły, pociągając ją mocno w dół.
- **Wyrzuć** nasadkę igły do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne.
- **Wstrzyknij** dawkę jak najszybciej po zdjęciu nasadki z igły.
- **Nie** zakładaj nasadki igły.

**Przeostroga:** **Nie** należy wkładać palców do wstrzykiwacza po zdjęciu nasadki igły, by uniknąć ukłucia igłą.

**Uwaga:** Aby anulować wstrzyknięcie i wysunąć wkład, naciśnij przycisk Anuluj / Wysuń  i przytrzymaj przez 1 sekundę.



- **Umieść** wstrzykiwacz tak, aby **niebieska strzałka** była skierowana pod kątem 90 stopni w stronę miejsca wstrzyknięcia.
- **Upewnij się**, że na wstrzykiwaczu widoczny jest wyświetlacz.
- **Nie** należy zaciskać skóry wokół miejsca wstrzyknięcia.

**Przeostroga:** Jeśli wstrzykiwacz z włożonym wkładem zostanie upuszczony, wkład należy wysunąć i wyrzucić.

Zapoznaj się ze stroną „Rozwiązywanie problemów” w instrukcji obsługi wstrzykiwacza.



- **Naciśnij i przytrzymaj** przycisk wstrzykiwania, aby rozpocząć wstrzyknięcie, po ukazaniu się odpowiedniego polecenia na wyświetlaczu.

**Uwaga:** Przycisk wstrzykiwania można zwolnić po rozpoczęciu wstrzyknięcia.



- **Przytrzymaj** wstrzykiwacz na skórze i poczekaj, aż lek zostanie wstrzyknięty.
- **Obserwuj** wyświetlacz na wstrzykiwaczu.
- **Nie** przesuwaj, nie przechylaj ani nie zdejmuj wstrzykiwacza ze skóry, dopóki na wyświetlaczu nie pojawi się odpowiednie polecenie.

**Uwaga:** Jeżeli wstrzykiwacz zostanie zdjęty przed takim poleceniem, **nie** należy umieszczać go z powrotem w miejscu wstrzyknięcia ani wstrzykiwać kolejnej dawki. W celu uzyskania porady należy skontaktować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego.





- **Odsuń i trzymaj** wstrzykiwacz z dala od skóry. Na wstrzykiwaczu zostanie wyświetlony komunikat, że wstrzyknięcie zostało zakończone.
- **Odczekaj.** Wkład zostanie częściowo wysunięty z dolnej części wstrzykiwacza. Może to potrwać do 10 sekund.  
W tym czasie **nie** należy zakrywać dołu wstrzykiwacza.  
**Nie** należy wkładać palców do wstrzykiwacza, ponieważ w tym czasie igła będzie odsłonięta.
- Jeśli zauważysz kroplę krwi, przyłóż wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymaj, aż krwawienie ustanie. **Nie** pocieraj.



- **Wyciągnij** wkład, w linii prostej, po jego częściowym wysunięciu przez wstrzykiwacz.
- **Sprawdź** na podstawie szarego paska widocznego w okienku kontrolnym, czy we wkładzie nie ma leku. Jeśli jest, możliwe, że nie została podana cała dawka. Należy wówczas skontaktować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego, w celu uzyskania porady.

- **Nie** należy drugi raz używać wkładu ani ponownie wkładać go do wstrzykiwacza.
- Zużyty wkład należy natychmiast **wyrzucić** do odpowiedniego pojemnika na ostry odpady medyczne, według wskazówek personelu medycznego lub farmaceuty oraz zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi zdrowia i bezpieczeństwa.

--Koniec instrukcji użycia--

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika etanercept

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 6 poniższych punktach:

1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel
3. Jak stosować lek Enbrel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enbrel
6. Zawartość opakowania i inne informacje (patrz „Instrukcja użycia”)

#### 1. Co to jest lek Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuję aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu: **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**, **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:

- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
- Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

### Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpi ciężkie zakażenie krwi zwane posocznicą albo pacjent lub dziecko jest narażony na ryzyko wystąpienia takiego zakażenia. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiegokolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy powiedzieć lekarzowi o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby powiedzieć lekarzowi, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy

(takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, leczenie lekiem Enbrel może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Enbrel.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy powiedzieć lekarzowi o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy powiedzieć lekarzowi o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Nowotwór złośliwy:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj nowotworu krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.  
Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.  
Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.  
U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.  
U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił nowotwór skóry. Należy powiedzieć lekarzowi o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy powiedzieć lekarzowi o występujących w przeszłości u pacjenta problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy powiedzieć lekarzowi o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

## Dzieci i młodzież

Szczepienia: Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy

podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

### **Enbrel a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Enbrel należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Enbrel, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały leku Enbrel ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży Enbrel. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Enbrel. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Enbrel w trakcie ciąży i karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **Enbrel zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek Enbrel**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Lek Enbrel we wkładzie do dozownika jest dostępny w mocach 25 mg i 50 mg.

## **Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)**

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

### Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

## **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel to 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg) podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

## **Sposób i droga podawania**

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

**Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w „Instrukcja użycia”.** Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel**

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono

puste.

### **Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel**

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

### **Przerwanie stosowania leku Enbrel**

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Reakcje alergiczne**

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

### **Ciężkie działania niepożądane**

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- **Objawy nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji nowotworu. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.



- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe tkanki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):  
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia); ból głowy.
- **Często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):  
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):  
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; nowotwór skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):  
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj nowotworu krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj nowotworu skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-białoczerwona wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe

zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób): zmniejszenie wytwarzania istotnych komórek krwi w szpiku kostnym.
- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry); mięsak Kaposiego (rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

### Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania<sup>1</sup> wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Wkłady do dozownika przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wkładu do dozownika z lodówki należy poczekać około 15–30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wkładzie do dozownika osiągnął temperaturę pokojową. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Wkłady do dozownika mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (do 25°C) jednorazowo, nie dłużej niż przez 4 tygodnie, zapewniając ochronę przed światłem; po tym okresie nie należy ich ponownie umieszczać w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku Enbrel we wkładzie do dozownika z lodówki oraz daty, po której lek Enbrel należy wyrzucić (nieprzekraczającej 4 tygodni od wyjęcia z lodówki).

W okienku kontrolnym wkładu do dozownika należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Enbrel jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić

środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Enbrel**

#### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każdy wkład do dozownika zawiera 1,0 ml roztworu, co zapewnia 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie**

Produkt Enbrel jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w gotowym do użycia wkładzie do dozownika. Wkład do dozownika przeznaczony jest do użytku ze wstrzykiwaczem SMARTCLIC. Wstrzykiwacz ten dostarczany jest osobno. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego.

#### Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie do dozownika

Opakowanie tekturowe zawiera 2, 4 lub 12 wkładów do dozownika i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

# Instrukcja użycia

**Enbrel®**

(etanercept)

50 mg / 1 ml

Wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych

## Istotne informacje

- Niniejszą instrukcję użycia należy zachować. Przedstawia ona krok po kroku, w jaki sposób należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie.
- Lek Enbrel należy stosować wyłącznie po przeczytaniu i zrozumieniu niniejszej instrukcji użycia.
- Lek Enbrel należy stosować wyłącznie po przeszkoleniu przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.
- Wkład do dozownika zawiera pojedynczą dawkę leku Enbrel i może być używany wyłącznie ze wstrzykiwaczem SMARTCLIC.
- Wkład do dozownika i wstrzykiwacz SMARTCLIC będą w niniejszej instrukcji użycia określane jako „wkład” i „wstrzykiwacz”.
- Jeśli pacjent korzysta ze wstrzykiwacza po raz pierwszy, powinien postępować zgodnie z instrukcjami konfiguracji zawartymi w oddzielnej instrukcji obsługi. Ze wstrzykiwacza nie będzie można korzystać, dopóki nie zostanie przeprowadzona konfiguracja.
- **Nie** należy próbować korzystać z wkładów w połączeniu z innym wstrzykiwaczem.
- **Nie** wolno udostępniać wkładów ani wstrzykiwacza innym osobom.
- **Nie** należy postrząsać wkładami ani wstrzykiwaczem zawierającym wkład.
- **Nie** wolno ponownie używać wkładu po zdjęciu nasadki igły.
- Nie wolno dopuścić do wycieku płynu na wkłady lub wstrzykiwacz. Nie wolno płukać ani wkładać wkładów lub wstrzykiwacza pod wodę.
- Więcej informacji na temat dostępu do menu, korzystania z wkładu treningowego, zaawansowanego użytkowania oraz rozwiązywania problemów z komunikatami o błędach można znaleźć w dodatkowej instrukcji obsługi wstrzykiwacza.

## Przechowywanie

- Wkłady należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C. Wkładów **nie** należy zamrażać. Wkładów **nie** należy przechowywać we wstrzykiwaczu.
- Wkłady należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu do czasu użycia w celu ochrony przed bezpośrednim działaniem promieni słonecznych.
- Wkłady można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25 °C przez okres nieprzekraczający 4 tygodni. Po osiągnięciu temperatury pokojowej wkładów **nie** należy umieszczać w lodówce.
- Wkłady i wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci i młodzieży.
- Informacje na temat przechowywania i czyszczenia wstrzykiwacza można znaleźć w instrukcji obsługi wstrzykiwacza.

## Wymagane materiały

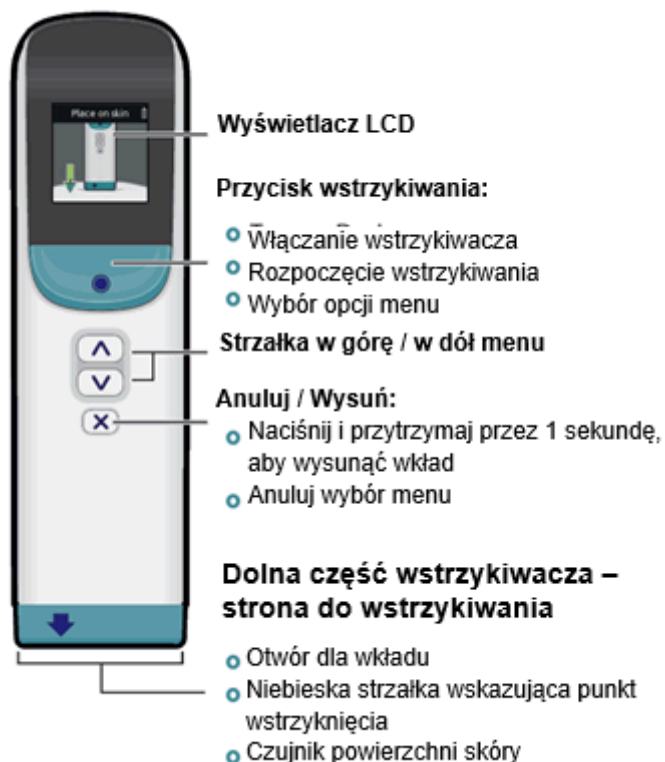
- Należy **przygotować** następujące materiały i ułożyć je na czystej, płaskiej powierzchni:
  - o pudełko tekturowe produktu Enbrel zawierające wkłady
  - o wstrzykiwacz SMARTCLIC
  - o gaziki nasączone alkoholem
  - o czyste waciki lub gaziki (brak w zestawie)
  - o odpowiedni pojemnik na ostre odpady medyczne (brak w zestawie).

- **Nie należy** używać, jeśli pudełko zostanie upuszczone lub uszkodzone.  
**Uwaga:** W przypadku braku któregośkolwiek z wymaganych materiałów należy skonsultować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego.

## Wstrzykiwacz:

Więcej informacji można znaleźć w instrukcji obsługi.

### Górna część wstrzykiwacza



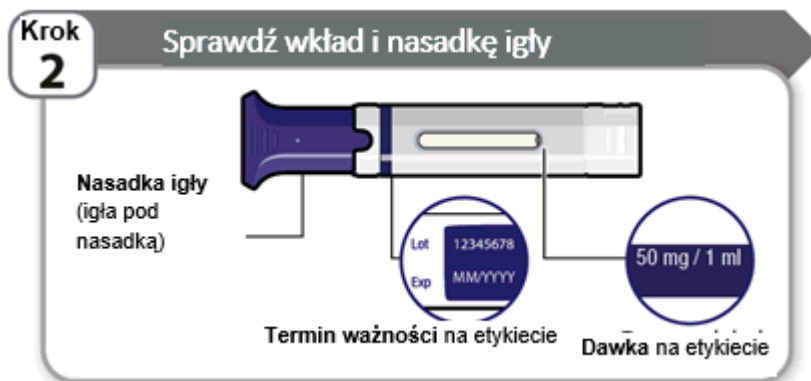
## Wkład:



## Kroki przygotowawcze



- **Wyjmij** 1 wkład z tacki wewnątrz pudełka tekturowego.
- **Umieść** pudełko tekturowe i tackę z niewykorzystanymi wkładami z powrotem w lodówce.
- **Umyj** i wytrzyj ręce.
- Aby wstrzyknięcie było bardziej komfortowe, należy pozostawić wkład w temperaturze pokojowej na około **15–30** minut, z dala od bezpośredniego światła słonecznego. Wkładu **nie** należy ogrzewać w żaden inny sposób.

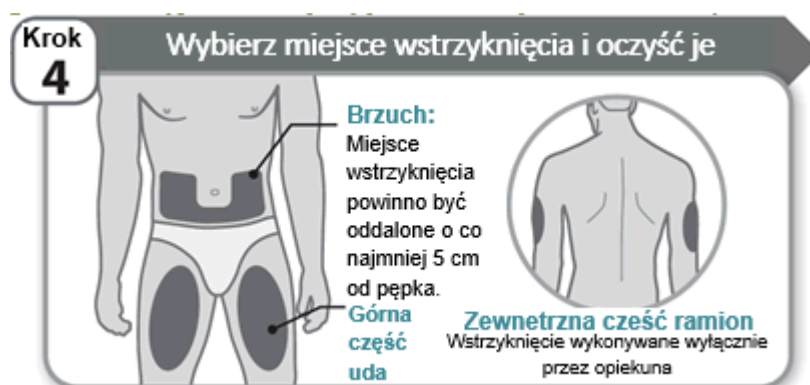


- **Sprawdź** datę ważności i dawkę leku wydrukowaną na etykiecie. Leku **nie** należy stosować, jeśli upłynęła data ważności lub jeśli nie jest to przepisana dawka leku.
- **Sprawdź** wkład. **Nie** należy go używać, jeśli:
  - o został upuszczony, nawet jeśli nie wygląda na uszkodzony
  - o jest uszkodzony
  - o nasadka igły jest poluzowana
  - o został zamrożony lub narażony na działanie wysokiej temperatury
  - o był przechowywany w temperaturze pokojowej przez ponad 4 tygodnie
  - o po osiągnięciu temperatury pokojowej został ponownie umieszczony w lodówce.
- **Nie** należy zdejmować nasadki igły, dopóki nie pojawi się taka instrukcja.





- **Sprawdź lek**, patrząc przez okienko kontrolne — roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego lub jasnobrązowego; może on zawierać niewielkie, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek, co jest typowe.
  - **Nie stosować** tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej.
  - **Nie należy** potrząsać wkładem.
- Uwaga:** W razie wątpliwości dotyczących leku należy skontaktować się z lekarzem.



- **Zawsze należy wybierać** miejsce wstrzyknięcia na brzuchu, górnej części ud lub (dotyczy wyłącznie wstrzyknięć wykonywanych przez opiekuna) zewnętrznej części ramion.
  - **Wybierz** miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia i o co najmniej 5 cm od pępka.
  - **Nie należy** wstrzykiwać w obszary kostne ani miejsca na skórze, które są popękane, posiniaczone, zaczerwienione, bolące (tkliwe) lub stwardniałe. Należy unikać wstrzyknięć w obszarach, w których występują blizny lub rozstępy.
  - **Nie należy** wstrzykiwać przez ubranie.
- Uwaga:** Jeśli pacjent ma łuszczycę, **nie** należy wstrzykiwać bezpośrednio w żadne wypukłe, zgrubiałe, zaczerwienione lub łuszczące się plamy albo zmiany skórne.
- **Oczyść** miejsce wstrzyknięcia dołączonym gazikiem nasączonym alkoholem i **pozostaw do wyschnięcia**.



- **Oczyszć** końcówkę wstrzykiwacza dołączonym do zestawu gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia **odczekaj** do wyschnięcia końcówki wstrzykiwacza.

### Etapy wstrzykiwania



- **Popchnij** mocno wkład **prosto** przez otwór na dole, bez przekręcania go, aż do wyczuwalnego oporu. Wstrzykiwacz włączy się po prawidłowym włożeniu wkładu.
- **Sprawdź**, czy na wyświetlaczu wyświetlana jest dawka 25 mg, a data ważności nie upłynęła.

**Uwaga:** Wstrzykiwacz wyłączy się po 90 sekundach braku aktywności. Naciśnij i przytrzymaj przycisk wstrzykiwania, aby ponownie włączyć wstrzykiwacz.



- **Zdejmij** nasadkę igły, pociągając ją mocno w dół.
- **Wyrzuć** nasadkę igły do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne.
- **Wstrzyknij** dawkę jak najszybciej po zdjęciu nasadki z igły.
- **Nie** zakładaj nasadki igły.

**Przeostroga:** Nie należy wkładać palców do wstrzykiwacza po zdjęciu nasadki igły, by uniknąć ukłucia igłą.

**Uwaga:** Aby anulować wstrzyknięcie i wysunąć wkład, naciśnij przycisk Anuluj / Wsuń  i przytrzymaj przez 1 sekundę.



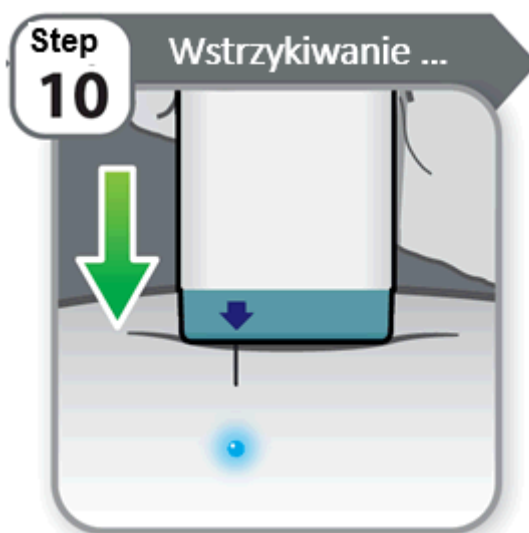
- **Umieść** wstrzykiwacz tak, aby **niebieska strzałka** była skierowana pod kątem 90 stopni w stronę miejsca wstrzyknięcia.
- **Upewnij się**, że na wstrzykiwaczu widoczny jest wyświetlacz.
- **Nie** należy zaciskać skóry wokół miejsca wstrzyknięcia.

**Przeostroga:** Jeśli wstrzykiwacz z włożonym wkładem zostanie upuszczony, wkład należy wysunąć i wyrzucić.

Zapoznaj się ze stroną „Rozwiązywanie problemów” w instrukcji obsługi wstrzykiwacza.



- **Naciśnij i przytrzymaj** przycisk wstrzykiwania, aby rozpocząć wstrzyknięcie, po ukazaniu się odpowiedniego polecenia na wyświetlaczu.  
**Uwaga:** Przycisk wstrzykiwania można zwolnić po rozpoczęciu wstrzyknięcia.



- **Przytrzymaj** wstrzykiwacz na skórze i poczekaj, aż lek zostanie wstrzyknięty.
- **Obserwuj** wyświetlacz na wstrzykiwaczu.
- **Nie** przesuwaj, nie przechylaj ani nie zdejmuj wstrzykiwacza ze skóry, dopóki na wyświetlaczu nie pojawi się odpowiednie polecenie.  
**Uwaga:** Jeżeli wstrzykiwacz zostanie zdjęty przed takim poleceniem, **nie** należy umieszczać go z powrotem w miejscu wstrzyknięcia ani wstrzykiwać kolejnej dawki. W celu uzyskania porady należy skontaktować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego.



- **Odsuń i potrzyj** wstrzykiwacz z dala od skóry. Na wstrzykiwaczu zostanie wyświetlony komunikat, że wstrzyknięcie zostało zakończone.
- **Odczekaj.** Wkład zostanie częściowo wysunięty z dolnej części wstrzykiwacza. Może to potrwać do 10 sekund.  
W tym czasie **nie** należy zakrywać dołu wstrzykiwacza.  
**Nie** należy wkładać palców do wstrzykiwacza, ponieważ w tym czasie igła będzie odsłonięta.
- Jeśli zauważysz kroplę krwi, przyłóż wacik lub gazik w miejscu wstrzyknięcia i przytrzymaj, aż krwawienie ustanie. **Nie** pocieraj.



- **Wyciągnij** wkład, w linii prostej, po jego częściowym wysunięciu przez wstrzykiwacz.
- **Sprawdź** na podstawie szarego paska widocznego w okienku kontrolnym, czy we wkładzie nie ma leku. Jeśli jest, możliwe, że nie została podana cała dawka. Należy wówczas skontaktować się z osobą należącą do fachowego personelu medycznego, w celu uzyskania porady.
- **Nie** należy drugi raz używać wkładu ani ponownie wkładać go do wstrzykiwacza.
- Zużyty wkład należy natychmiast **wyrzucić** do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady medyczne, według wskazówek personelu medycznego lub farmaceuty oraz zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi zdrowia i bezpieczeństwa.

--Koniec instrukcji użycia--