PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Enbrel v kombinácií s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Enbrel je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nedostatočná.

Enbrel je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Enbrel, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu neadekvátna. Enbrel preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)
Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MR), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Enbrel je dostupný v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne,

v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek
Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia
Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18--64 rokov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva subkutánnou injekciou. Pred použitím musí byť Enbrel prášok na roztok rekonštituovaný v 1 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky Enbrelu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listrerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

Bola hlásená reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch, vrátane Enbrelu, existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdii väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie,

bledosť), mali by sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2-ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie-modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2), nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS), musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov, sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov

liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou bol pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala vyšší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach neboli pozorované žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov po tom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchití-dy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifiko-vaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“),	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazma-tickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozi-tídy

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
		tvorba autoprotilátok∗				
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia
Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom, bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v študovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených Enbrelom. V klinických štúdiách v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Dodatočne sa u niektorých pacientov objavili znovu vyvolané reakcie v mieste vpichu, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcií v mieste vpichu aj v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila infekcia v mieste podania injekcie v porovnaní so 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečenými Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne

kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli percentá výskytu závažných infekcií podobné vo všetkých liečebných skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšené percento výskytu infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus a Histoplasma.* Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a nijaký prípad pacienta užívajúceho placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom v klinickej prezentácii a biopsii.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na

trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitidy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000/mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaniach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12-mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace, než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaniach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi
V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou nebola sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci, než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel, dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou, bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom, v porovnaní s kontrolami, došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

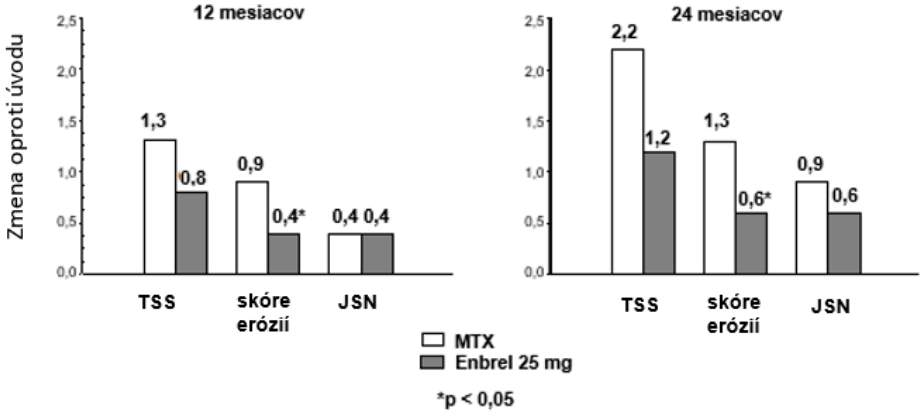
Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď, ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov, bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity, s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre erózií a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát

v skóre erózií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne), alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg), alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochoreniemodifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

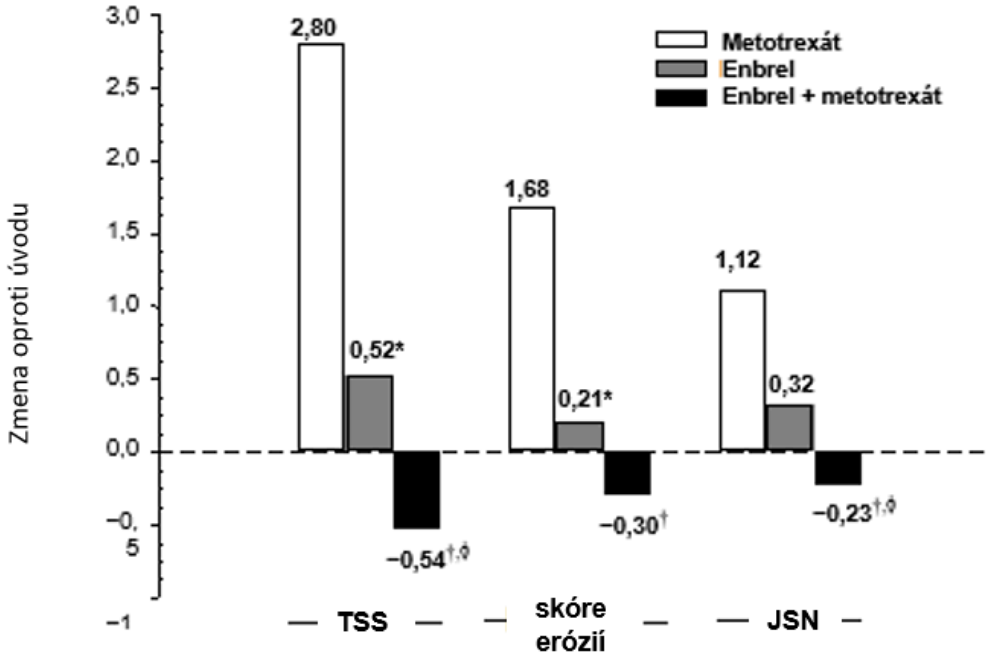
Koncový bod	Metotrexát (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %[†],ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %[†],ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %[†],ϕ
DAS			
Východzie skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch[b]	3,0	3,0	2,3[†],ϕ
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %[†],ϕ

HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu
a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = p <0,05 pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácií s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu, považovaní za pacientov s progresiou, bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; p < 0,05). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný (p <

0,05). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg s.c. injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdii 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis-like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg Enbrelu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placeba boli podávané *s.c*. dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídouv placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59[b]
Mesiac 6	13	50[b]
ACR 50		
Mesiac 3	4	38[b]
Mesiac 6	4	37[b]
ACR 70		
Mesiac 3	0	11[b]
Mesiac 6	1	9[c]
PsARC		
Mesiac 3	31	72[b]
Mesiac 6	23	70[b]

a: 25 mg Enbrel s.c. dvakrát týždenne
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Medzi pacientmi s psoriatickou artritídou, ktorí dostávali Enbrel, bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Enbrel bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so

súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov s psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov s psoriatickou artritídou liečených Enbrelom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu, boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine Enbrelu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok Enbrelu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

PRIEMERNÁ (SE) ROČNÁ ZMENA CELKOVÉHO SHARP SKÓRE Z VÝCHODISKOVÉHO STAVU

Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = štandardná chyba (*standard error*).
a. $p = 0,0001$.

Liečba Enbrelom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti Enbrelu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.
U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou
Účinnosť Enbrelu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie Enbrelu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených Enbrelom. Najväčšie z týchto skúšaní (n=277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívané pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg Enbrelu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS)(zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe Enbrelom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46[a]
Týždne 3	27	60[a]
Mesiace 6	23	58[a]
ASAS 50		
Týždne 2	7	24[a]
Mesiace 3	13	45[a]
Mesiace 6	10	42[a]
ASAS 70		
Týždne 2	2	12[b]
Mesiace 3	7	29[b]
Mesiace 6	5	28[b]
a: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Enbrelu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus Enbrel 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito slepej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spodyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1
Účinnosť Enbrelu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas 12. týždňa sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MR.

V porovnaní s placebom viedla liečba Enbrelom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Enbrel N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ
**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society
***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$ medzi Enbrelom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali Enbrel, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MR. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených Enbrelom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali Enbrel, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MR, bola pri SIJ 4,64 (n= 153) a 1,40 (n=154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri Enbrele preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali Enbrel, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2
Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie Enbrelu a opätovnú liečbu Enbrelom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MR nálezy (aktívny zápal pri MR s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu Enbrelom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení Enbrelu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení Enbrelu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení Enbrelu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe Enbrelom.

Medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdii 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdii 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu Enbrelom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.
Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 %

pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	----------Štúdia 2----------					----------Štúdia 3----------			----------Štúdia 4----------		
		----------Enbrel----------					--------Enbrel----------			-------Enbrel--------	
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali Enbrel, boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24, zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nebola pozorovaná opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa, si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 mala skupina liečená Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa, sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo

kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických skúšaniach trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých skúšaniach (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo (p=0,007). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n=294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky.

Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom-kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)

a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12 týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316mgh/l pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu . Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia
Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V skúšaní použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie

karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

manitol (E421)
sacharóza
trometamol

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (2 ml, sklo I. typu) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým krytom flip-off. Vonkajší obal obsahuje 4 injekčné liekovky Enbrelu a 8 alkoholových tampónov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Požiadavky ma použitie a zaobchádzanie s liekom

Enbrel sa pred použitím rekonštituuje pomocou 1 ml vody na injekciu a podáva sa podkožnou injekciou. Enbrel neobsahuje žiadne antibakteriálne konzervačné látky, a preto sa má roztok pripravený s vodou na injekciu podať čo najskôr, maximálne do 6 hodín po rekonštitúcii. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek, alebo častíc. V injekčnej liekovke môže ostať trochu bielej peny, čo je normálne. Ak sa v liekovke do 10 minút nerozpustí všetok prášok, Enbrel sa nemá použiť. V tomto prípade, začnite znova s novou liekovkou.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky Enbrelu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/126/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely. Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Enbrel v kombinácií s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Enbrel je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Enbrel je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Enbrel, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú

ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Enbrel preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)
Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MR), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Enbrel je dostupný v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a nasledovne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1).

Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek
Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia
Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí vo veku do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva subkutánnou injekciou. Pred použitím musí byť Enbrel prášok na roztok rekonštituovaný v 1 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovaného Enbrelu sa nachádza v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listrerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

Bola hlásená reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Gumená špička (uzáver) striekačky s rozpúšťadlom obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie z precitlivenosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní Enbrelu osobám so známou alebo možnou precitlivenosťou na latex.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch, vrátane Enbrelu, existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdii väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom

s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) mali by sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie-modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS), musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov, sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa. Aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami (pozri Očkovanie vyššie).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou bol pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou, než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach neboli pozorované žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi(okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránili otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriál-nych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifiko-vaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia
Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom, bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným

objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila reakcia v mieste vpichu, v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejše hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus a Histoplasma.* Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. Z pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi liečenými placebom podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), pričom niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa rozvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000/mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaniach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená),

pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12-mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaniach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi
V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel, dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

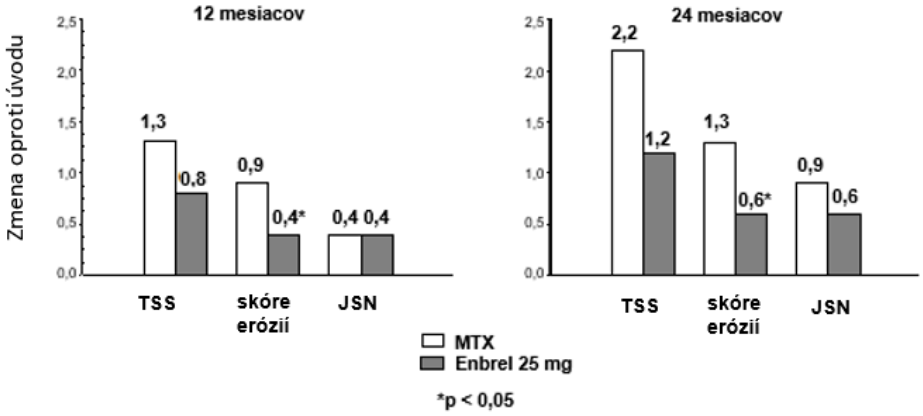
Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď, ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane

nástupu účinku do 2 týždňov, bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre eróziía v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre erózií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg) alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochoreniemodifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

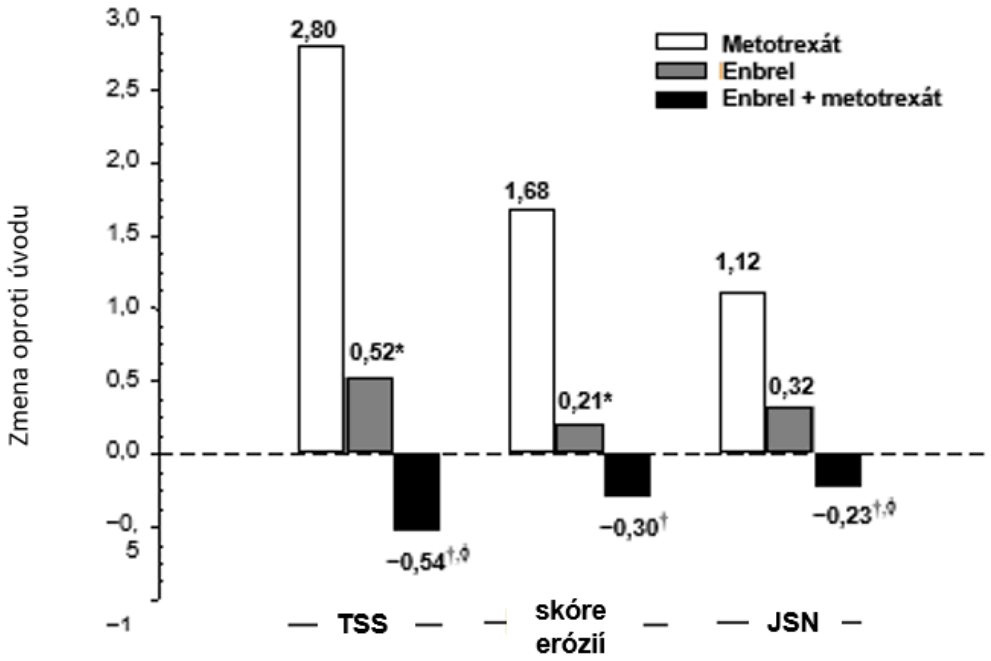
Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %†,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %†,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %†,ϕ
DAS			
Východzie skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %†,ϕ
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácií s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou, bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; p < 0,05). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný (p < 0,05). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdií 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis-like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg Enbrelu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59[b]
Mesiac 6	13	50[b]
ACR 50		
Mesiac 3	4	38[b]
Mesiac 6	4	37[b]
ACR 70		
Mesiac 3	0	11[b]
Mesiac 6	1	9[c]
PsARC		
Mesiac 3	31	72[b]
Mesiac 6	23	70[b]

a: 25 mg Enbrel s.c. dvakrát týždenne
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali Enbrel, bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Enbrel bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) v 12. mesiaci vyšší v skupine Enbrelu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok Enbrelu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového Sharp skóre z východiskového stavu

Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = štandardná chyba (*standard error*).
a. $p = 0,0001$.

Liečba Enbrelom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti Enbrelu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou
Účinnosť Enbrelu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie Enbrelu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených Enbrelom. Najväčšie z týchto skúšaní (n=277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívané pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg Enbrelu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe Enbrelom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46[a]
Týždne 3	27	60[a]
Mesiace 6	23	58[a]
ASAS 50		
Týždne 2	7	24[a]
Mesiace 3	13	45[a]
Mesiace 6	10	42[a]
ASAS 70		
Týždne 2	2	12[b]
Mesiace 3	7	29[b]
Mesiace 6	5	28[b]
a: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Enbrelu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus Enbrel 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito

zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spodyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1
Účinnosť Enbrelu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas 12. týždňa sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MR.

V porovnaní s placebom viedla liečba Enbrelom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Enbrel N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ
**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society
***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$ medzi Enbrelom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali Enbrel, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MR. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených Enbrelom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) ($p < 0,001$). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali Enbrel, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MR, bola pri SIJ 4,64 (n= 153) a 1,40 (n=154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri Enbrele preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali Enbrel, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2
Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie Enbrelu a opätovnú liečbu Enbrelom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MR nálezy (aktívny zápal pri MR s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu Enbrelom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo toleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení Enbrelu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení Enbrelu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení Enbrelu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe Enbrelom.

Medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdii 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdii 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu Enbrelom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 – 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10. Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) (p < 0,0001). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	----------Štúdia 2----------					----------Štúdia 3----------			----------Štúdia 4----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel---------			-------Enbrel--------	
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali Enbrel boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nebola pozorovaná opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa, si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 mala skupina liečená Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa, sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických skúšaniach trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých skúšaniach (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň

na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo (p=0,007). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n=294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby

Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA "čistý" alebo "takmer čistý", n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316mgh/l pre Enbrel 50 mg

jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia
Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V skúšaní použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov.

Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala subkutánne dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

manitol (E421)
sacharóza
trometamol

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (2 ml, sklo I. typu) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým krytom flip-off. Enbrel sa dodáva s naplnenou injekčnou striekačkou, ktorá obsahuje vodu na injekciu. Injekčné striekačky sú zo skla typu I a ihly z nehrdzavejúcej ocele. Kryt injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (latex) (pozri časť 4.4). Vonkajší obal obsahuje 4, 8 alebo 24 injekčných liekoviek Enbrelu, 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom, 4, 8 alebo 24 ihiel, 4, 8 alebo 24 adaptérov injekčnej liekovky a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Enbrel sa pred použitím rekonštituuje pomocou 1 ml vody na injekciu a podáva sa podkožnou injekciou. Enbrel neobsahuje žiadne antibakteriálne konzervačné látky, a preto sa má roztok pripravený s vodou na injekciu podať čo najskôr, maximálne do 6 hodín po rekonštitúcii. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc. V injekčnej liekovke môže ostať trochu bielej peny, čo je normálne. Ak sa v injekčnej liekovke do 10 minút nerozpustí všetok prášok, Enbrel sa nemá použiť. Začnite znova s novou liekovkou.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky Enbrelu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Enbrel v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká,vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Enbrel je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Enbrel je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Enbrel, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú ochorenie-modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Enbrel preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)
Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MR), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Enbrel je dostupný v sile 10, 25 a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách.

Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek
Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia
Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia
U pediatrických pacientov je dávkovanie Enbrelu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg použijúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva subkutánnou injekciou (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listrerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť

na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu; vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie z precitlivenosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní Enbrelu osobám so známou alebo možnou precitlivenosťou na latex.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch, vrátane Enbrelu, existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti pokles hladín imunoglobulínov alebo zmenu v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov dostávajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdii

väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečba Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie. Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie-modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú

tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriál-nych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka

bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahrňovali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy. (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejše hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis,*

Aspergillus a Histoplasma. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. Spomedzi pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥ 1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000/mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu podobné, ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaniach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí s juvenilnou idiopatickou artritídou prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1 – otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaniach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi
V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health

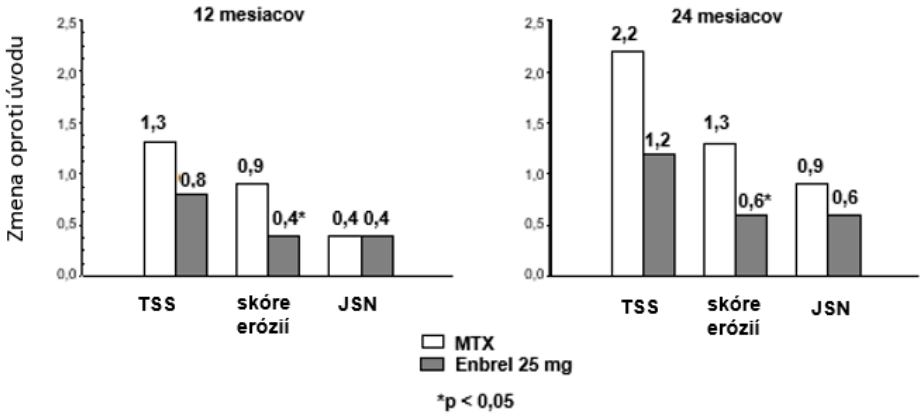
Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď, ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostrosti (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre erózií a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre erózií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u Pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg) alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou trvajúcou

6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorenie-modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70 ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

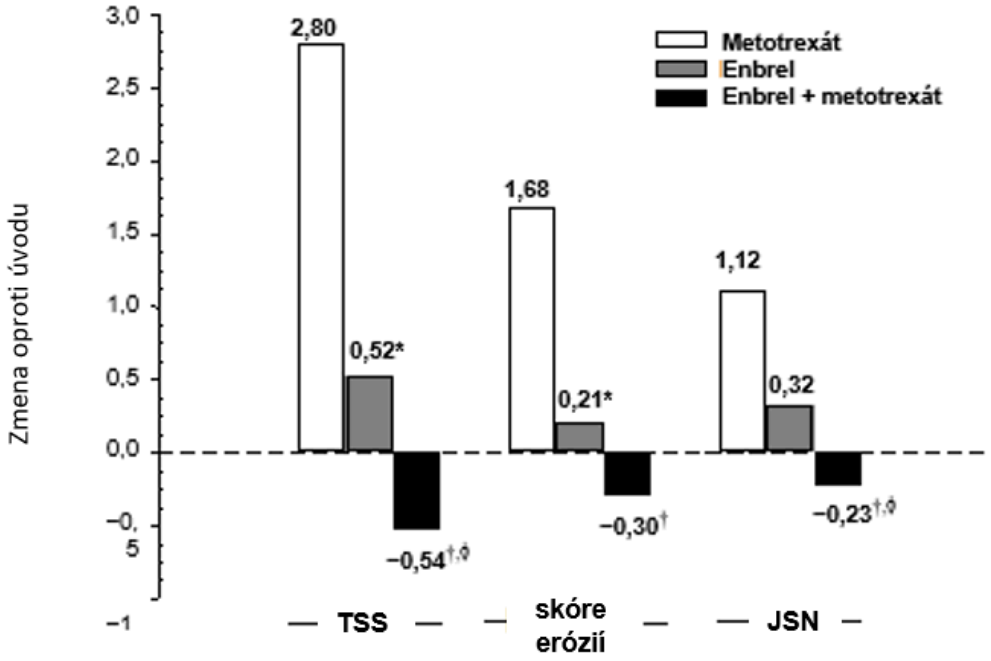
Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %†,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %†,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %†,ϕ
DAS			
Východzie skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %†,ϕ
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: †= $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, † = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdii 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická

artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis-like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg Enbrelu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59[b]
Mesiac 6	13	50[b]
ACR 50		
Mesiac 3	4	38[b]
Mesiac 6	4	37[b]
ACR 70		
Mesiac 3	0	11[b]
Mesiac 6	1	9[c]
PsARC		
Mesiac 3	31	72[b]
Mesiac 6	23	70[b]

a: 25 mg Enbrel s.c. dvakrát týždenne
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Enbrel bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,5) v 12. mesiaci vyšší v skupine Enbrelu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok Enbrelu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov sa pozorovalo u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

PRIEMERNÁ (SE) ROČNÁ ZMENA CELKOVÉHO SHARP SKÓREZ VÝCHODISKOVÉHO STAVU

Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = štandardná chyba (*standard error*).
a. p = 0,0001.

Liečba Enbrelom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti Enbrelu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou
Účinnosť Enbrelu pri ankylozujúcej spondylitíde sa hodnotila v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie Enbrelu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených Enbrelom. Najväčšia z týchto skúšaní (n=277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívané pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg Enbrelu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe Enbrelom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46[a]
Týždne 3	27	60[a]
Mesiace 6	23	58[a]
ASAS 50		
Týždne 2	7	24[a]
Mesiace 3	13	45[a]
Mesiace 6	10	42[a]
ASAS 70		

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Týždne 2	2	12[b]
Mesiace 3	7	29[b]
Mesiace 6	5	28[b]
a: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Enbrelu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus Enbrel 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spodyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1
Účinnosť Enbrelu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MR.

V porovnaní s placebom viedla liečba Enbrelom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Enbrel N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ
**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society
***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p < 0,001, b: < 0,01 a c: < 0,05 medzi Enbrelom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali Enbrel, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MR. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených Enbrelom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) (p < 0,001). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali Enbrel, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MR, bola pri SIJ 4,64 (n= 153) a 1,40 (n=154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri Enbrele preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali Enbrel, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2
Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie Enbrelu a opätovnú liečbu Enbrelom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MR nálezy (aktívny zápal pri MR s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu Enbrelom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení Enbrelu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení Enbrelu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení Enbrelu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe Enbrelom.

Medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdii 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdii 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu Enbrelom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), p < 0,0001.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti s psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75-% zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.
Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečených skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	----------Štúdia 2----------					----------Štúdia 3----------			----------Štúdia 4----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel--------	
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali Enbrel boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥ 150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 mala skupina liečená Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických skúšaniach trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých skúšaniach (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo (p = 0,007). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n=294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316mgh/l pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia
Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V skúšaní použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
hydrochlorid L-arginínu
monobázický dihydrát sulfátu sodného
dibázický dihydrát sulfátu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Vonkajší obal obsahuje 4, 8, 12 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek Enbrelu a 4, 8, 12 alebo 24 alkoholových tampónov. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex) (pozri časť 4.4). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia .

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Vonkajší obal obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek Enbrelu a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (latex) (pozri časť 4.4). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia .

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby naplnená jednorazová injekčná striekačka Enbrelu dosiahla izbovú teplotu (približne 15-30 min). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Enbrel v kombinácií s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Enbrel je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Enbrel je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Enbrel, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak je odpoveď na predchádzajúcu ochoreniemodifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Enbrel preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)
Liečba dospelých so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí nemajú dostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MR), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Enbrel naplnené pero je dostupné v sile 25 mg a 50 mg. Ostatné formy Enbrelu sú dostupné v sile 10 mg, 25 mg a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek
Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia
Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18-64 rokov.

Pediatrická populácia
U pediatrických pacientov je dávkovanie Enbrelu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg použijúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednotlivej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva subkutánnou injekciou (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listrerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní).

Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Kryt ihly naplneného pera obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie z precitlivenosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní Enbrelu osobám so známou alebo možnou precitlivenosťou na latex.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch, vrátane Enbrelu, existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej

B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečenie Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej neuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie-modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov po tom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) ; neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriál-nych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifiko-vaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazma-tickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozi-tídy
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom bolo po dobu približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených Enbrelom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach nebol pozorovaný nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto závažným infekciám patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom bol výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov.
Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejše hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus a Histoplasma.* Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych

prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥ 1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000 mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaniach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaniach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi
V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health

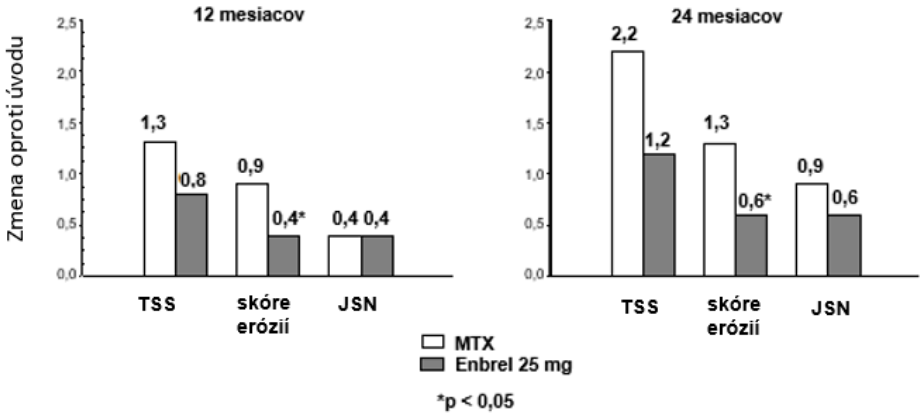
Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov, bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom Sharp skóre (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre eróziía v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre eróziía to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom 25 mg neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg) alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou

6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochoreniemodifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

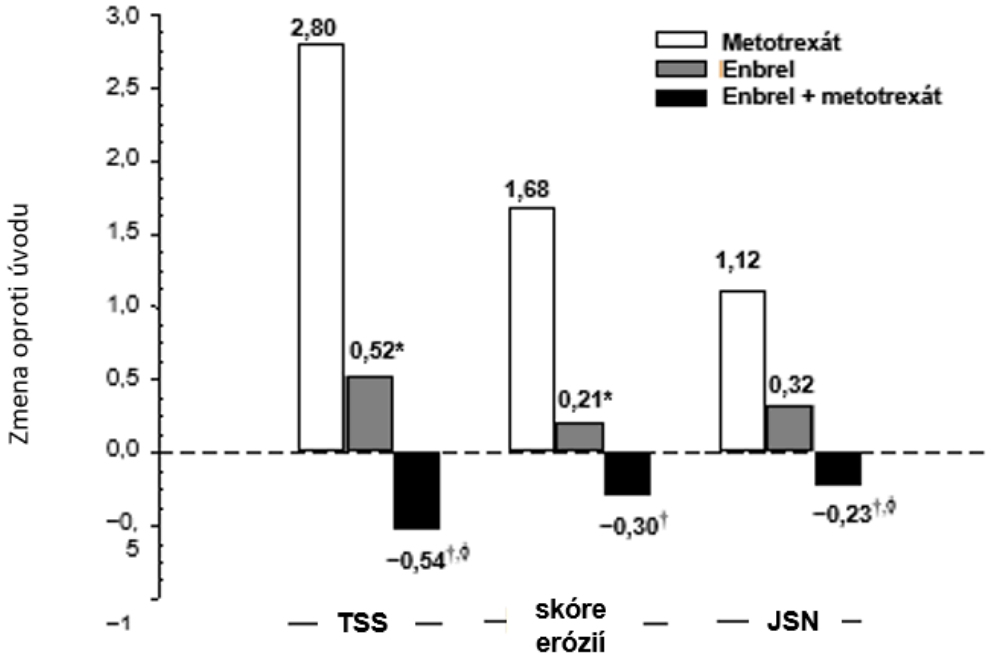
Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexát (n = 231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %†,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %†,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %†,ϕ
DAS			
Východzie skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %†,ϕ
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: † = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = $p < 0,05$ pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, † = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p <0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácií s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; p < 0,05). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný (p < 0,05). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdií 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami. Jednu 50 mg/ml injekciu Enbrelu možno považovať za bioekvivalentnú dvom súčasne podávaným 25 mg/ml injekciám.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem:

(1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis-like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg Enbrelu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídouv placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59[b]
Mesiac 6	13	50[b]
ACR 50		
Mesiac 3	4	38[b]
Mesiac 6	4	37[b]
ACR 70		
Mesiac 3	0	11[b]
Mesiac 6	1	9[c]
PsARC		
Mesiac 3	31	72[b]
Mesiac 6	23	70[b]

a: 25 mg Enbrel s.c. dvakrát týždenne
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Enbrel bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia ($p < 0,001$) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,5) v 12. mesiaci vyšší v skupine Enbrelu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinok Enbrelu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (se) ročná zmena celkového sharp skóre z východiskového stavu

Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesiac	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = štandardná chyba (*standard error*).
a. p = 0,0001.

Liečba Enbrelom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti Enbrelu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.
U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou
Účinnosť Enbrelu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie Enbrelu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených Enbrelom. Najväčšia z týchto skúšaní (n=277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg Enbrelu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥ 20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS)(zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe Enbrelom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po zaťatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
Týždne 2	22	46[a]
Týždne 3	27	60[a]
Mesiace 6	23	58[a]
ASAS 50		
Týždne 2	7	24[a]
Mesiace 3	13	45[a]
Mesiace 6	10	42[a]
ASAS 70		
Týždne 2	2	12[b]
Mesiace 3	7	29[b]

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Mesiace 6	5	28[b]
a: p <0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Enbrelu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus Enbrel 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spodyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1
Účinnosť Enbrelu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňov 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MR.

V porovnaní s placebom viedla liečba Enbrelom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASASa BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Enbrel N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ
**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society
***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
a: p < 0,001, b: < 0,01 a c: < 0,05 medzi Enbrelom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali Enbrel, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MR. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených Enbrelom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) (p < 0,001). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali Enbrel, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MR, bola pri SIJ 4,64 (n = 153) a 1,40 (n = 154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri Enbrele preukázalo štatisticky významne vačšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali Enbrel, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2
Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie Enbrelu a opätovnú liečbu Enbrelom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MR nálezy (aktívny zápal pri MR s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu Enbrelom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení Enbrelu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení Enbrelu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení Enbrelu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe Enbrelom.

Medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdii 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdii 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu Enbrelom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), p < 0,0001.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti s psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho sa bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala $\geq$ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.
Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	----------Štúdia 2----------					----------Štúdia 3----------			----------Štúdia 4----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel----------			-------Enbrel--------	
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali Enbrel boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24, zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥ 150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 mala skupina liečená Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických skúšaniach trvajúcich až po dobu 12 mesiacov, bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 4,8 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých skúšaniach (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia, ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo (p=0,007). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n=294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA "čistý" alebo "takmer čistý", n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12. týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov rerandomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316mgh/l pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia
Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V skúšaní použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
hydrochlorid L-arginínu
monobázický dihydrát fosfátu sodného
dibázický dihydrát fosfátu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

25 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero obsahuje 25 mg naplnenú injekčnú striekačku Enbrelu. Injekčná striekačka vo vnútri pera je z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s kalibrom 27 s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Vonkajší obal obsahuje 4, 8 alebo 24 naplnených pier Enbrelu so 4, 8 alebo 24 alkoholovými tampónmi. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

50 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero obsahuje 50 mg naplnenú injekčnú striekačku Enbrelu. Injekčná striekačka vo vnútri pera je z číreho skla (sklo I. typu) s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s kalibrom 27 s gumeným krytom ihly a plastovým piestom. Kryt ihly obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Vonkajší obal obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených pier Enbrelu s 2, 4 alebo 12 alkoholovými tampónmi. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby jednorazové naplnené pero Enbrelu dosiahlo izbovú teplotu (približne 15-30 min). Počas tohto obdobia dosahovania izbovej teploty sa kryt ihly nemá odstrániť. Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko má byť roztok číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa (časť 7 „Pokyny na použitie“).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg etanerceptu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Prášok je biely. Rozpúšťadlo je číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe juvenilnej idiopatickej artritídy alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Dávkovanie

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek
Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

10 mg balenie je určené pre pediatrických pacientov, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Každá injekčná liekovka Enbrelu 10 mg sa má použiť na jednorazové podanie pre jedného pacienta a zvyšok injekčnej liekovky sa má znehodnotiť.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva subkutánnou injekciou. Pred použitím musí byť Enbrel prášok na roztok rekonštituovaný v 1 ml rozpúšťadla (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky Enbrelu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listrerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súčasne dostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má

podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Gumená špička (uzáver) striekačky s rozpúšťadlom obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže zapríčiniť reakcie z precitlivenosti pri zaobchádzaní alebo pri podaní Enbrelu osobám so známou alebo možnou precitlivenosťou na latex.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane Enbrelu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej

artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdii väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotilátok

Liečba Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť) majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa

starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2-ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické liekové interakcie s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii, a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu, alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov po tom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov (pozri nižšie, Nežiaduce účinky

u dospelých). Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických štúdiách u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1 – otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických štúdiách juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi
V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Dospelá populácia

Nežiaduce účinky u dospelých
Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchití-dy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriál-nych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifiko-vaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)†
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok *	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazma-tickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/ anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozi-tídy
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.
†Prosím, pozri odsek „Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou“ vyššie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia
Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom bolo po dobu do približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy. (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejše hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus a Histoplasma.* Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym

následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥ 1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúškach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúškach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000/mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúškach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Pozri Súhrn údajov o bezpečnosti uvedený vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov so psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov s psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje z troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, štyroch štúdií u dospelých s reumatoidnou artritídou a štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo (p = 0,007). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n = 294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie

(definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12 týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov rerandomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi rerandomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba sa podávali subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe

nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

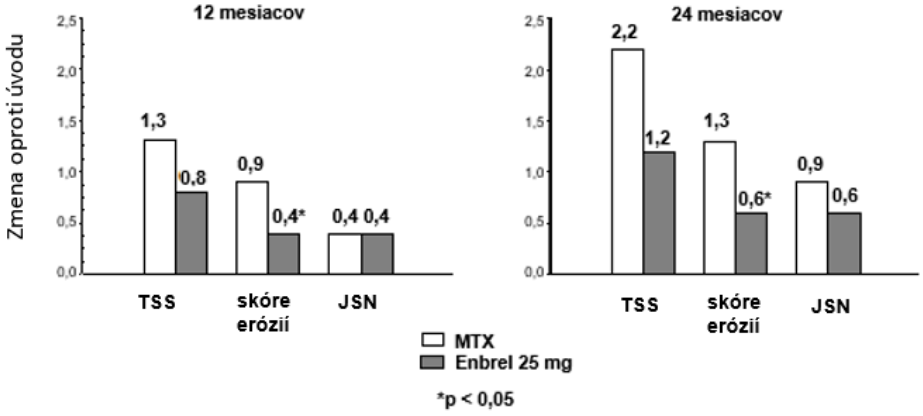
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom Sharp skóre (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre eróziía v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre erózií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom 25 mg neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u pacientov a reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg) alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochoreniemodifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

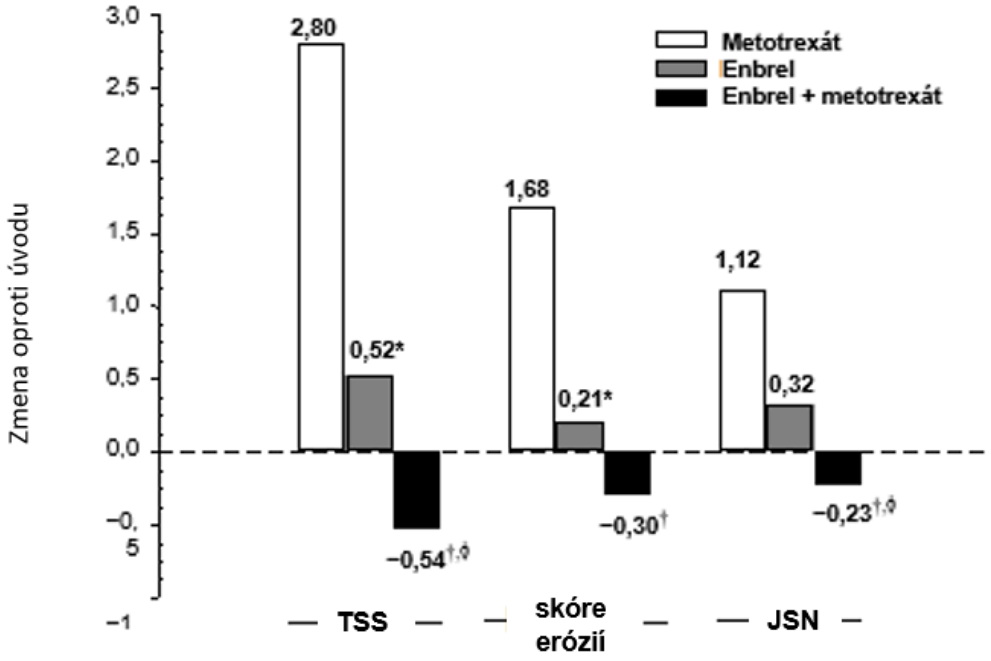
Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Metotrexát (n=231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 %[†],ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 %[†],ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 %[†],ϕ
DAS			
Východzie skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre po 52 týždňoch[b]	3,0	3,0	2,3[†],ϕ
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %[†],ϕ
HAQ			
Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8[†],ϕ

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, †= p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácií s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.
Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; p < 0,05). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný (p < 0,05). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdií 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75-% zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.
Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti Enbrel 50 mg v otvorenej fáze jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	----------Štúdia 2----------					----------Štúdia 3----------			----------Štúdia 4----------		
		----------Enbrel----------					--------Enbrel----------			-------Enbrel--------	
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov trpiacich na psoriázu s plakmi, ktorí dostávali Enbrel boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nebola pozorovaná opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa, si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 mala skupina liečená Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza klinických údajov neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V štúdii použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

Dospelí

Absorpcia
Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia
Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia
Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.
Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita
Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogénnosti a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala subkutánne dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

manitol (E421)
sacharóza
trometamol

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný roztok má použiť okamžite. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (2 ml, sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým uzáverom a plastovým krytom flip-off. Enbrel sa dodáva s naplnenými injekčnými striekačkami. Injekčné striekačky sú zo skla typu I. Kryt injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (latex) (pozri časť 4.4). Vonkajší obal obsahuje 4 injekčné liekovky Enbrelu, 4 naplnené injekčné striekačky s vodou na injekcie, 4 ihly, 4 adaptéry a 8 alkoholových tampónov.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Enbrel sa pred použitím rekonštituuje pomocou 1 ml vody na injekciu a podáva sa podkožnou injekciou. Roztok musí byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc. V injekčnej liekovke môže ostať trochu bielej peny, čo je normálne. Ak sa v injekčnej liekovke do 10 minút nerozpustí všetok prášok, Enbrel sa nemá použiť. V tomto prípade, začnite znova s novou injekčnou liekovkou.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie rekonštituovanej injekčnej liekovky Enbrelu sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7 „Pokyny na použitie“.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/126/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

Každá náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

Každá náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktora Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Enbrel v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne ťažkej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká, vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Enbrel je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nevhodná.

Enbrel je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Enbrel, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú ochorenie-modifikujúcu antireumatickú liečbu nedostatočná. Enbrel preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)
Liečba dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MR), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetlom (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Enbrelom má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy s plakmi. Pacienti liečení Enbrelom majú dostať kartu pacienta.

Enbrel náplň do dávkovacieho zariadenia je dostupná v silách 25 mg a 50 mg. Ostatné formy Enbrelu sú dostupné v sile 10 mg, 25 mg a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi
Odporúčaná dávka je 25 mg Enbrelu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila odpoveď. Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene
Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia
Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18 – 64 rokov.

Pediatrická populácia
U pediatrických pacientov je dávkovanie Enbrelu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku v mg/kg použijúc balenia s práškom a rozpúšťadlom na injekčný roztok alebo balenia s práškom na injekčný roztok (pozri tiež nižšie dávkovanie pre osobitné skupiny pacientov). Pacienti s hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku formou naplnenej injekčnej striekačky, naplneného pera alebo náplne do dávkovacieho zariadenia.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída
Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3-4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

10 mg injekčná liekovka môže byť vhodnejšia na podávanie deťom s JIA s telesnou hmotnosťou do 25 kg.

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Ale limitované údaje z pacientskych registrov naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilná idiopatická artritída.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)
Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedosodpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Enbrelom, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti Enbrel nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriáz s plakmi.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie

Použitím injekčnej pomôcky SMARTCLIC, ktorá je určená len na podávanie subkutánnej injekcie, sa má podať celý obsah (dávka 0,5 ml pre silu 25 mg alebo dávka 1 ml pre silu 50 mg) náplne do dávkovacieho zariadenia. Vhodné miesta na podanie injekcie zahŕňajú brucho, hornú časť stehien alebo, len ak ju aplikuje opatrovateľ, hornú časť ramien.

Enbrel injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia je určený na jednorazové použite spolu s pomôckou SMARTCLIC. Ak to lekár uzná za vhodné, po príslušnom zaškolení v technike podávania injekcií si ich pacienti môžu podávať sami použitím pomôcky SMARTCLIC s jednorazovou náplňou do dávkovacieho zariadenia, a podľa potreby budú následne sledovaní lekárom. Lekár má s pacientom prediskutovať najvhodnejšiu formu injekcie, ktorá je k dispozícii.

Pri podávaní sa majú dodržiavať pokyny na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa a návod na používanie dodávaný s pomôckou SMARTCLIC (pozri časť 6.6). Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v časti 3 písomnej informácie pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Enbrelom sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Enbrelom, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním Enbrelu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoí). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Enbrelom objaví nová infekcia, sa majú prísne monitorovať. Podávanie Enbrelu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní

liečby Enbrelom u pacientov s anamnézou rekurentných alebo chronických infekcií alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Enbrelom sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súčasnouimunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú ťažko chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Enbrelom sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulóznej liečby sa musí začať pred začatím liečby Enbrelom a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prospechu/rizika liečby Enbrelom.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Enbrelom objavia príznaky/symptómy naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súdostávali TNF-antagonisty vrátane Enbrelu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Enbrelom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Enbrelu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na znaky a príznaky aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Enbrelu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich Enbrel boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Enbrel sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súčasná liečba s anakinrou

Súčasné podávanie Enbrelu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného Enbrelu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech. Preto sa kombinované použitie Enbrelu s anakinrou neodporúča (pozri časť 4.5 a 4.8).

Súčasná s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním Enbrelu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Enbrelom sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Kryt ihly na náplni do dávkovacieho zariadenia obsahuje latex (suchú prírodnú gumu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie pri manipulácii osobami so známou alebo možnou precitlivenosťou na latex alebo pri podaní Enbrelu takýmto osobám.

Kryt ihly na naplnenej striekačke v náplni do dávkovacieho zariadenia obsahuje latex (suchú prírodnú gumu). Pacienti alebo opatrovatelia majú kontaktovať svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka pred použitím Enbrelu, ak bude s krytom ihly manipulovať osoba so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex alebo sa bude Enbrel podávať takejto osobe.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch, vrátane Enbrelu, existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou Enbrelom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a príznaky a symptómy aseptickej meningitídy, ktoré odzneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Enbrelom a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solídne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)
V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s TNF-antagonistami bolo pozorovaných viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu (začiatok liečby ≤ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré

fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali zriedkavé malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory
U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich Enbrel v porovnaní s kontrolnýmskupinaminajmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie
Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených Enbrelom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdií s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni.V tejto štúdií väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich Enbrel bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali Enbrel. Klinický význam nie je známy.

Tvorba protilátok

Liečba Enbrelom môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protilátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených Enbrelom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopénie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených Enbrelom s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Enbrelom u pacienta objavia znaky a symptómy naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť), majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu, a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Enbrel sa má vysadiť.

Neurologické poruchy
U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu Enbrelom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prospechu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Enbrelu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2 ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia Enbrelu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil Enbrelu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily Enbrelu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť Enbrelu v kombinácii s inými ochorenie modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie Enbrelu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS) musia lekári pri používaní Enbrelu postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich Enbrel, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie Enbrelu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených Enbrelom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii u 48 hospitalizovaných pacientov liečených Enbrelom alebo placebom na stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu Enbrel nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených Enbrelom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Enbrel nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Enbrelu u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním Enbrelu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov sa Enbrel ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Enbrelom ako v kontrolnej skupine. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby Enbrelom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia
V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich Enbrel nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Avšak pri liečbe starších pacientov sa má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie
Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby Enbrelom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených Enbrelom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným Enbrelom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše bol v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozorovaný vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených Enbrelom a anakinrou než u pacientov liečených Enbrelom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia Enbrelu a anakinry nepreukázala lepší klinický prospech, a preto sa neodporúča.

Súčasná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súčasné podávanie abataceptu a Enbrelu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prospech; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súčasná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridal Enbrel bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným Enbrelom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní Enbrelu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4, týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky signifikantné farmakokinetické liekové interakcie s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu (n = 370) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom (n = 164) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie

hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu (n = 425), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom (n = 3 497), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96, 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Enbrel sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné.

Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným Enbrelom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov potom, ako matka dostala poslednú dávku Enbrelu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch etanerceptu na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enbrel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

U Enbrelu boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako Enbrel, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených Enbrelom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití Enbrelu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopénie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálne a periférne

demyelinizačné ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití Enbrelu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopénia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktivácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri „Poruchy kože a podkožného tkaniva“), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/anafylaktické reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté ≥ 1/100 až < 1/10**	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**	**Neznáme (z dostupných údajov)**
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS pripomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a transverzálna myelitída (pozri časť 4.4), periférne demyelinizačné prípady vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nešpecifické zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Stevensov-Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	Toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest						Glomerulonefritída

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu)*	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia
Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení Enbrelom bolo po dobu do približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu. A to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, aké je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou liečených Enbrelom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených Enbrelom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených Enbrelom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených Enbrelom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie
V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených Enbrelom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej Enbrelom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcie v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených Enbrelom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % placebom liečených pacientov počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Enbrelom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída,

kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne Enbrelom, samostatne metotrexátom alebo Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli výskyt závažných infekcií podobný vo všetkých liečených skupinách. Avšak, nemožno vylúčiť, že sa s kombináciou Enbrelu a metotrexátu nemôže spájať zvýšený výskyt infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými Enbrelom a placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených Enbrelom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Ťažké a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní Enbrelu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby Enbrelom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba Enbrelom môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s Enbrelom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali Enbrel. Miera prispôsobená expozícii bola 0,06 prípadu na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis, Aspergillus a Histoplasma.* Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov u pacientov, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky
Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. Spomedzi pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA (≥ 1:40) vyššie u pacientov liečených Enbrelom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených Enbrelom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených Enbrelom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených Enbrelom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie Enbrelom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopénia a aplastická anémia
Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopénie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na

trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súčasná liečba s anakinrou
V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súčasnú liečbu Enbrel plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s Enbrelom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1000/mm^3). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečeňové enzýmy
V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečeňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súčasného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní umožňujúcich súčasnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečeňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída
V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaniach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou
Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné, ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaniach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne ťažké a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu so znakmi a príznakmi aseptickej meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali Enbrel počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1 – otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali Enbrel 3 mesiace než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaniach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m^2 s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m^2 podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti Enbrelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresívum, Inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α), ATC kód: L04AB01

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov so psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov so psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečnych väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monomérne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF-sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteinázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie

u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg Enbrelu alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených Enbrelom v 3. a 6. mesiaci než u pacientov liečených placebom (ACR 20: Enbrel 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: Enbrel 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre Enbrel oproti placebu vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

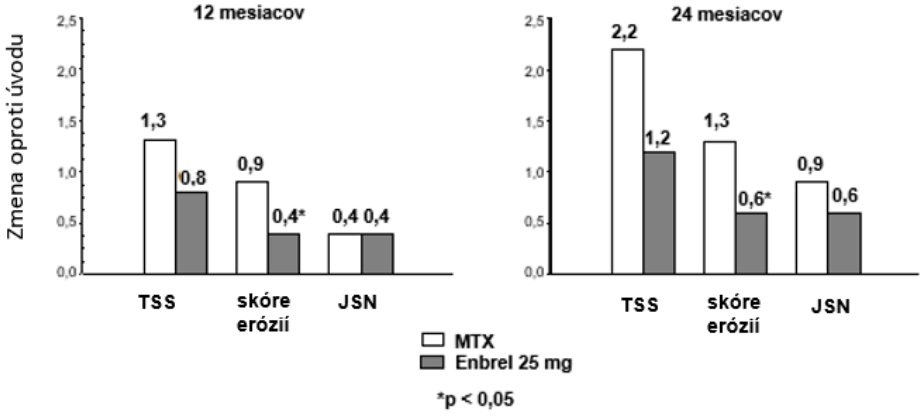
Približne 15 % osôb, ktoré dostávali Enbrel dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi Enbrel sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Enbrel bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených Enbrelom v porovnaní s kontrolami došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ.

Po prerušení liečby Enbrelom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby Enbrelom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď ako u pacientov, ktorí Enbrel užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaniach sa u pacientov užívajúcich Enbrel bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť Enbrelu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Enbrel sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov, bolo pri podávaní Enbrelu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich súšaniach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba Enbrelom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom Sharp skóre (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách v skóre eróziía v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka Enbrelu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Enbrel 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre eróziía to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a Enbrelom 25 mg neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou do 3 rokov



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným Enbrelom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, medián dávky 20 mg) alebo kombináciou Enbrelu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súčasne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (medián 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochoreniemodifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených Enbrelom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre DAS a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako po 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke). Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexát (n = 231)
Odpovede ACR[a]			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % [†,ϕ]
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % [†,ϕ]
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % [†,ϕ]
DAS			
Východiskové skóre[b]	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týždni[b]	3,0	3,0	2,3[†,ϕ]
Remisia[c]	14 %	18 %	37 %[†,ϕ]
HAQ			
Východiskový stav	1,7	1,7	1,8
52. týždeň	1,1	1,0	0,8[†,ϕ]

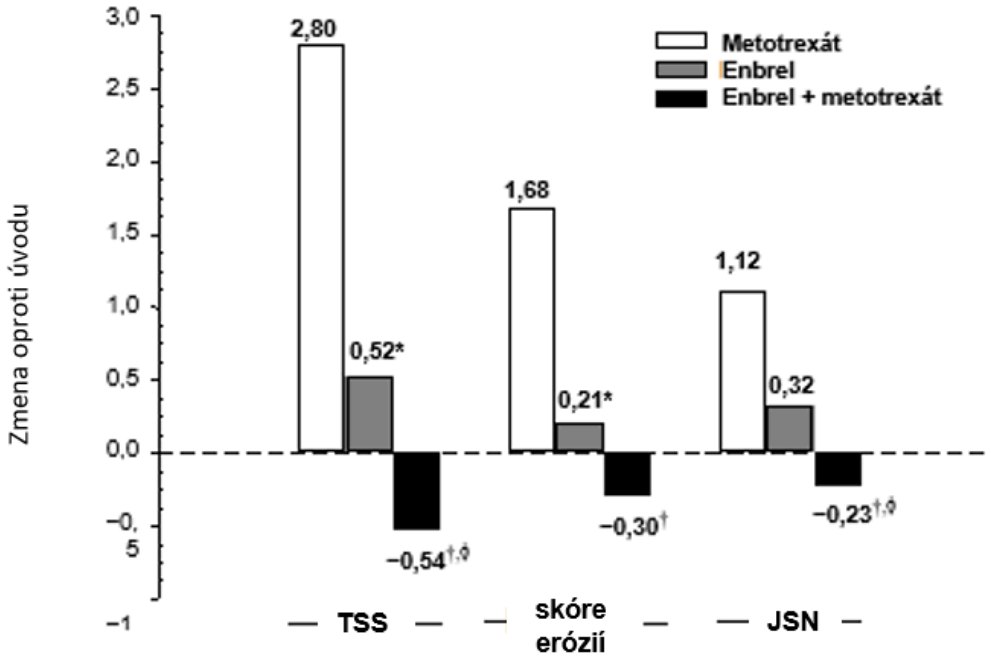
Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod	Metotrexát (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexát (n = 231)

a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdii, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.
b: Hodnoty DAS sú priemery
c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6
p-hodnoty párových porovnávaní: † = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu.

V skupine liečenej Enbrelom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie Enbrelu, metotrexátu a Enbrelu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnávaní: ∗ = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu oproti metotrexátu, † = p < 0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti metotrexátu a ϕ = p <0,05 pre porovnanie Enbrelu + metotrexátu oproti Enbrelu

Signifikantne lepšie výsledky Enbrelu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou Enbrelom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, signifikantné výhody monoterapie Enbrelom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,05) po 24 mesiacoch

vyššie v skupine liečenej Enbrelom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným Enbrelom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným Enbrelom a samotným metotrexátom bol tiež signifikantný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdii bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg Enbrelu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne bola hodnotená v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdií 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg Enbrelu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg Enbrelu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov Enbrelu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na znaky a symptómy RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami. Jednu 50 mg/ml injekciu Enbrelu možno považovať za bioekvivalentnú dvom súčasne podávaným 25 mg/ml injekciám.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou
Účinnosť Enbrelu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (neprítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis-like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere. Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metorexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg Enbrelu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placeba boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídouv placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101
ACR 20		
Mesiac 3	15	59[b]
Mesiac 6	13	50[b]
ACR 50		
Mesiac 3	4	38[b]
Mesiac 6	4	37[b]
ACR 70		
Mesiac 3	0	11[b]
Mesiac 6	1	9[c]
PsARC		
Mesiac 3	31	72[b]
Mesiac 6	23	70[b]

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídouv placebom kontrolovanom skúšaní

	Percento pacientov	
	Placebo	Enbrel[a]
Odpoveď psoriatickej artritídy	n = 104	n = 101

a: 25 mg Enbrel s.c. dvakrát týždenne
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo
c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo

Medzi pacientmi s psoriatickou artritídou, ktorí dostávali Enbrel, bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Enbrel bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia (p < 0,001) a odpoveď bola podobná so súčasnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov s psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov s psoriatickou artritídou liečených Enbrelom v porovnaní s placebom (p < 0,001).

V štúdii psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu, boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,5) v 12. mesiaci vyšší v skupine Enbrelu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, p ≤ 0,001). Účinok Enbrelu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

PRIEMERNÁ (SE) ROČNÁ ZMENA CELKOVÉHO SHARP SKÓRE Z VÝCHODISKOVÉHO STAVU

	Placebo	Etanercept
Čas	(n = 104)	(n = 101)
Mesiac 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = štandardná chyba (*standard error*).
a. p = 0,0001.

Liečba Enbrelom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti Enbrelu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.
U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou
Účinnosť Enbrelu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie Enbrelu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených Enbrelom. Najväčšie z týchto skúšaní (n=277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosti a VAS skóre ≥30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívané pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylózou chrbtice neboli do štúdie zahrnutí.

Dávky 25 mg Enbrelu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol ≥20 % zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS)(zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe Enbrelom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby.

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní		
	Percento pacientov	
Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 týždne	22	46[a]
3 mesiace	27	60[a]
6 mesiacov	23	58[a]
ASAS 50		
2 týždne	7	24[a]
3 mesiace	13	45[a]
6 mesiacov	10	42[a]
ASAS 70:		
2 týždne	2	12[b]
3 mesiace	7	29[b]
6 mesiacov	5	28[b]
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi Enbrel bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súčasnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Enbrelu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus Enbrel 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito slepej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1
Účinnosť Enbrelu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAIDs. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 %

zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali Enbrel v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas 12. týždňa sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MR.

V porovnaní s placebom viedla liečba Enbrelom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Enbrel N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ
**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society
***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
a: p < 0,001, b: < 0,01 a c: < 0,05 medzi Enbrelom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali Enbrel, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MR. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených Enbrelom (n = 95) oproti 0,8 u pacientov liečených placebom (n = 105) (p < 0,001). V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali Enbrel, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MR, bola pri SIJ 4,64 (n = 153) a 1,40 (n = 154) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri Enbrele preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali Enbrel, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2
Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie Enbrelu a opätovnú liečbu Enbrelom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MR nálezy (aktívny zápal pri MR s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skríningovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu Enbrelom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde.

U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení Enbrelu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akomkoľvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení Enbrelu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení Enbrelu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe Enbrelom.

Medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdii 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdii 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu Enbrelom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili Enbrelom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 - 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi
Enbrel sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť Enbrelu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách Enbrelu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho bola bezpečnosť a účinnosť Enbrelu hodnotená v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg Enbrelu (n=75) alebo placebo (n=55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.
Enbrel sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok Enbrelu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou Enbrelom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zaraďovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg Enbrelu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti Enbrel 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg Enbrelu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej Enbrelom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej Enbrelom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

	Štúdia 2					Štúdia 3			Štúdia 4		
		Enbrel				Enbrel			Enbrel		
Odpoveď (%)	Placebo n = 166 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 162 týždeň 24[a]	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 164 týždeň 24[a]	Placebo n = 193 týždeň 12	25 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	50 mg 2x za týždeň n = 196 týždeň 12	Placebo n = 46 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 96 týždeň 12	50 mg 1x za týždeň n = 90 týždeň 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], čistá alebo takmer čistá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnaní s placebom

a. V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože pôvodná placebo skupina začala dostávať Enbrel 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

b. Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov s psoriázou s plakmi, ktorí dostávali Enbrel, boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejmé v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia, počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24, prerušila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk (PASI ≥ 150 % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdii 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa, si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdii 4 bol v skupine liečenej Enbrelom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa, sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa Enbrel podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti Enbrelu
Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli neutralizujúce a vo všeobecnosti sú dočasné. Neprejavila sa korelácie medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických skúšaniach trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % osôb s pediatrickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou.

Percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých skúšaniach (až do 3,5 roka), časom vzrastalo, podľa očakávania. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou.

V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, dosiahla incidencia protilátok hodnotená pri každej návšteve najviac približne 9 %.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
Bezpečnosť a účinnosť Enbrelu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu (< 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivej dávke) Enbrelu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe Enbrelom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a ≥ 30 % zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe Enbrelom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p=0,007$). Od začiatku časti 2 bol medián času vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich Enbrel a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe

do časti 2 zostali na Enbrele, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní Enbrelu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvýšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie Enbrelom (n=103), kombinácie Enbrel plus metotrexát (n=294), alebo monoterapie metotrexátom (n=197) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom (n = 127) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených Enbrelom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivej dávke) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo Enbrel, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať Enbrel po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať Enbrel (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užívajúci Enbrel počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, s ≥ 30 % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení Enbrelu bol 190 dní. 13 pacientov sa liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii.

Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby Enbrelom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby Enbrelom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky Enbrelu po jeho dlhodobom používaní u pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Účinnosť Enbrelu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom-kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3, vrátane ≥ 10 % z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na Enbrel ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Enbrel 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)[a]	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)[a]	24 (23 %)
sPGA „čistý“ alebo „takmer čistý“, n (%)	56 (53 %)[a]	14 (13 %)

Skratka: sPGA- statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)
a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12 týždňovej dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti Enbrel 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na Enbrel. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Enbrelu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s Enbrelom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (EnzymeLinked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky Enbrelu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov 1,65 ± 0,66 µg/ml a plocha pod krivkou (AUC) bola 235 ± 96,6 µg•h/ml.

Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1,4mg/l a parciálne AUC 297 mgh/l vs 316mgh/l pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (n=21) vs Enbrel 25 mg dvakrát týždenne (n=16). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu 466 µg•h/ml a 474 µg•h/ml pre Enbrel 50 mg jedenkrát týždenne (N=154), respektíve 25 mg dvakrát týždenne (N=148).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne 0,066 l/h u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než 0,11 l/h, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika Enbrelu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia
Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetickej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou
V skúšaní použitia Enbrelu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával Enbrel v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi
Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s Enbrelom sa nepreukázala žiadna dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je Enbrel považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity Enbrelu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Enbrel nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2 000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenóznej dávke 1 000 mg/kg. Enbrel nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu Cynomolgus ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch subkutánne aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
chlorid sodný
hydrochlorid L-arginínu
monobázický dihydrát fosfátu sodného
dibázický dihydrát fosfátu sodného
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

Náplne do dávkovacieho zariadenia uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

<u>25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia</u>
Náplň do dávkovacieho zariadenia s integrovanou 25 mg Enbrel naplnenou injekčnou striekačkou. Naplnená injekčná striekačka vo vnútri náplne do dávkovacieho zariadenia je vyrobená z číreho skla typu 1 s nasadenou ihlou typu 27 gauge z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly a gumenou zátkou. Pevný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Škatuľka obsahuje 4, 8 alebo 24 Enbrel náplní do dávkovacieho zariadenia a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Náplň do dávkovacieho zariadenia s integrovanou 50 mg Enbrel naplnenou injekčnou striekačkou. Naplnená injekčná striekačka vo vnútri náplne do dávkovacieho zariadenia je vyrobená z číreho skla typu 1 s nasadenou ihlou typu 27 gauge z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly a gumenou zátkou. Pevný kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu). Pozri časť 4.4.

Škatuľka obsahuje 2, 4 alebo 12 Enbrel náplní do dávkovacieho zariadenia a 4, 8 alebo 24 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie a zaobchádzanie

Pred podaním injekcie sa má nechať Enbrel náplň do dávkovacieho zariadenia dosiahnuť izbovú teplotu (približne 15 – 30 min). Počas tohto času, kým náplň do dávkovacieho zariadenia dosahuje izbovú teplotu sa kryt ihly nemá z náplne do dávkovacieho zariadenia odstrániť. Pri pohľade cez kontrolné okienko má byť roztok číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na prípravu a podanie Enbrel náplne do dávkovacieho zariadenia sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa a návode na používanie dodávaného s pomôckou SMARTCLIC.

Tento liek (náplň do dávkovacieho zariadenia) je určený len na jednorazové použitie s pomôckou SMARTCLIC.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/027
EU/1/99/126/028
EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/030
EU/1/99/126/031
EU/1/99/126/032

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva
Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred používaním etanerceptu si musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) dohodnúť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou v každom členskom štáte obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Cieľom tohto edukačného programu je zníženie rizika závažných infekcií a kongestívneho zlyhávania srdca a zabezpečenie sledovateľnosti lieku s liečivom etanercept.

MAH musí v každom členskom štáte, v ktorom je etanercept na trhu, zabezpečiť, aby všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať etanercept, a všetci pacienti, u ktorých sa očakáva, že budú používať etanercept, mali prístup alebo sa im poskytli nasledovné edukačné materiály:

- Karta pacienta
    - Lekári predpisujúci etanercept dostanú kartu pacienta a tú poskytnú pacientom, ktorí dostávajú etanercept. Táto karta poskytuje nasledujúce dôležité bezpečnostné informácie pre pacientov:
        - Liečba etanerceptom môže zvyšovať riziko infekcie a kongestívneho zlyhávania srdca u dospelých
        - Prejavy alebo príznaky týchto bezpečnostných problémov a informácie o tom, kedy vyhľadať zdravotníckeho pracovníka
        - Inštrukcie ako zaznamenať obchodný názov a číslo šarže lieku, aby sa zabezpečila sledovateľnosť
        - Kontaktné údaje lekára, ktorý predpísal etanercept

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/002

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Enbrelu obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú:
Prášok: manitol, sacharóza a trometamol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
4 injekčné liekovky obsahujúce prášok
8 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok Enbrelu sa odporúča použiť okamžite po zriedení (maximálne do 6 hodín).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Na podanie Enbrelu budete tiež potrebovať 1 ml vody na injekciu a injekčnú striekačku.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY – EU/1/99/126/002

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 25 mg prášok na injekciu
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE PODLOŽKY - EU/1/99/126/002

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok
etanercept

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/003 - 005

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Enbrelu obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú:
Prášok: manitol, sacharóza a trometamol
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

4 injekčné liekovky obsahujúce prášok
4 naplnené injekčné striekačky s 1 ml rozpúšťadla
4 injekčné ihly z nehrdzavejúcej ocele
4 adaptéry injekčnej liekovky
8 alkoholových tampónov

8 injekčných liekoviek obsahujúcich prášok
8 naplnených injekčných striekačiek s 1 ml rozpúšťadla
8 injekčných ihiel z nehrdzavejúcej ocele
8 adaptérov injekčnej liekovky
16 alkoholových tampónov

24 injekčných liekoviek obsahujúcich prášok
24 naplnených injekčných striekačiek s 1 ml rozpúšťadla
24 injekčných ihiel z nehrdzavejúcej ocele
24 adaptérov injekčnej liekovky
48 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok Enbrelu sa odporúča použiť okamžite po zriedení (maximálne do 6 hodín).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/003 4 injekčné liekovky
EU/1/99/126/004 8 injekčných liekoviek
EU/1/99/126/005 24 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY – EU/1/99/126/003 - 005

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 25 mg prášok na injekciu
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY- EU/1/99/126/003 - 005

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Enbrel
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml vody na injekcie

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE PODLOŽKY-EU/1/99/126/003 - 005

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
etanercept

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg naplnená striekačka)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka Enbrelu obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholové tampóny

8 naplnených injekčných striekačiek
8 alkoholových tampónov

12 naplnených injekčných striekačiek
12 alkoholových tampónov

24 naplnených injekčných striekačiek
24 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).
Injekciu podajte pomaly pod uhlom 45° až 90° ku koži.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/013 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/99/126/014 8 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/99/126/015 24 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/99/126/026 12 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg naplnená striekačka)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 25 mg injekcia
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/0,5ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU -EU/1/99/126/016 - 018 (50 mg naplnená striekačka)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka Enbrelu obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2 naplnené injekčné striekačky
2 alkoholové tampóny

4 naplnené injekčné striekačky
4 alkoholové tampóny

12 naplnených injekčných striekačiek
12 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).
Injekciu podajte pomaly pod uhlom 45° až 90° ku koži.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/016 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/99/126/017 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/99/126/018 12 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA – EU/1/99/126/016 - 018 (50 mg naplnená striekačka)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 50 mg injekcia
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/019 - 021 (50 mg naplnené pero)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero Enbrelu obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere (MYCLIC)

2 MYCLIC naplnené perá
2 alkoholové tampóny

4 MYCLIC naplnené perá
4 alkoholové tampóny

12 MYCLIC naplnených pier
12 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/019 2 naplnené perá
EU/1/99/126/020 4 naplnené perá
EU/1/99/126/021 12 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA NAPLNENOM PERE – EU/1/99/126/019 - 021 (50 mg naplnené pero)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

MYCLIC

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/022 (pre pediatrické použite)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Enbrelu obsahuje 10 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú:
Prášok: manitol, sacharóza a trometamol
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

4 injekčné liekovky obsahujúce prášok
4 naplnené injekčné striekačky s 1 ml rozpúšťadla
4 injekčné ihly z nehrdzavejúcej ocele
4 adaptéry injekčnej liekovky
8 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie

10 mg injekčná liekovka je určená pre deti, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Dodržujte pokyny lekára.

Každá injekčná liekovka sa má použiť iba pre jednu dávku pre jedného pacienta a zvyšok roztoku sa má zlikvidovať.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Roztok Enbrelu sa odporúča použiť okamžite po zriedení (maximálne do 6 hodín).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY – EU/1/99/126/022 (pre pediatrické použitie)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 10 mg prášok na injekciu
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY- EU/1/99/126/022 (pre pediatrické použitie)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre Enbrel
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml vody na injekcie

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

TEXT NA OBALE PODLOŽKY-EU/1/99/126/022 (pre pediatrické použitie)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

TEXT VONKAJŠIEHO OBALU - EU/1/99/126/023 - 025 (25 mg naplnené pero)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero Enbrelu obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere (MYCLIC)

4 MYCLIC naplnené perá
4 alkoholové tampóny

8 MYCLIC naplnených pier
8 alkoholových tampónov

24 MYCLIC naplnených pier
24 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút potom, ako vyberiete liek z chladničky).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/023 4 naplnené perá
EU/1/99/126/024 8 naplnených pier
EU/1/99/126/025 24 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA NAPLNENOM PERE – EU/1/99/126/023 - 025 (25 mg naplnené pero)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept
Podkožné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

25 mg/0,5 ml

6. INÉ

MYCLIC

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – EU/1/99/126/027-029 (25 mg náplň do dávkovacieho zariadenia)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá náplň do dávkovacieho zariadenia Enbrel obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú:
sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

4 jednorazové náplne do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
8 alkoholových tampónov

8 jednorazových náplní do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
16 alkoholových tampónov

24 jednorazových náplní do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
48 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte, až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút po tom, ako vyberiete liek z chladničky).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Náplne do dávkovacieho zariadenia uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/027 4 náplne do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/028 8 náplní do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/029 24 náplní do dávkovacieho zariadenia

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – EU/1/99/126/030-032 (50 mg náplň do dávkovacieho zariadenia)

1. NÁZOV LIEKU

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá náplň do dávkovacieho zariadenia Enbrel obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ostatné zložky Enbrelu sú:
sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia

2 jednorazové náplne do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
4 alkoholové tampóny

4 jednorazové náplne do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
8 alkoholových tampónov

12 jednorazových náplní do dávkovacieho zariadenia na použitie len v pomôcke SMARTCLIC
24 alkoholových tampónov

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie.

Odporučenie:
Injekciu podajte, až keď dosiahne izbovú teplotu (15 až 30 minút po tom, ako vyberiete liek z chladničky).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Náplne do dávkovacieho zariadenia uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/99/126/030 2 náplne do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/031 4 náplne do dávkovacieho zariadenia
EU/1/99/126/032 12 náplní do dávkovacieho zariadenia

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Enbrel 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE ŠTÍTKU NÁPLNE DO DÁVKOVACIEHO ZARIADENIA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enbrel 25 mg injekcia
Enbrel 50 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml
1 ml

6. INÉ

Koniec ihly

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel používať pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa používať i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
    - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
    - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemohli používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Ak sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mávali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo vaše dieťa prestali užívať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo vaše dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B

u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte radu lekára ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Ak máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

<u>Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

<u>Psoriáza s plakmi</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne maximálne 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Lekár vám poskytne podrobný návod na prípravu a odmeranie primeranej dávky pre dieťa.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg

telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Enbrel sa musí pred použitím rozpustiť. **Podrobné pokyny na prípravu a podanie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7. „Pokyny na použitie“**. Nemiešajte roztok Enbrelu so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu, ako ste mali (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.
Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie) a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina

postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov); opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25° C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky)

Po príprave roztoku Enbrelu sa odporúča jeho okamžité použitie. Avšak, roztok sa môže použiť do 6 hodín od prípravy, ak sa uchováva pri teplote do 25° C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujte, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice. Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc.

Opatrne odstráňte akýkoľvek roztok Enbrelu, ktorý nebol použitý do 6 hodín od jeho prípravy.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá injekčná liekovka Enbrelu 25 mg obsahuje 25 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú:
Prášok: manitol (E421), sacharóza a trometamol.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel 25 mg sa dodáva ako biely prášok na prípravu roztoku na injekciu (prášok na injekciu). Každé balenie obsahuje 4 injekčné liekovky na jednu dávku a 8 alkoholových tampónov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

7. Pokyny na použitie

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

a. Úvod
b. Príprava na podanie injekcie
c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu
d. Pridanie vody na injekcie
e. Natiahnutie roztoku Enbrelu z liekovky
f. Výber miesta vpichu injekcie
g. Príprava miesta vpichu injekcie a injekčné podanie roztoku Enbrelu
h. Likvidácia odpadového materiálu

a. Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si pripraviť a podať injekciu Enbrelu. Čítajte, prosím, tieto pokyny pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia techniku podávania injekcie sebe alebo dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu predtým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať s iným liekom.

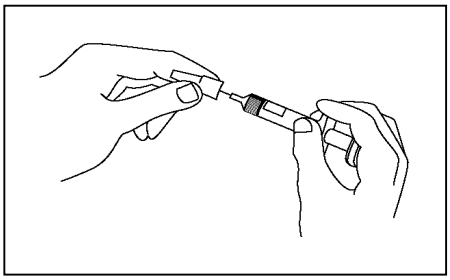
b. Príprava na podanie injekcie

- Dôkladne si umyte ruky.
- Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
- Vyberte injekčnú liekovku Enbrelu z chladničky a dajte ju na rovnú plochu.
- Budete tiež potrebovať nasledujúce položky:
  Sterilnú injekčnú striekačku a injekčnú ihlu (ihly) kalibru 25 x 16 mm alebo podobnú
  Injekčnú liekovku alebo ampulu s vodou na injekcie
  2 dezinfekčné alkoholové tampóny
- Skontrolujte si čas použiteľnosti na štítku injekčnej liekovky Enbrelu aj liekovky s vodou na injekcie. Nesmú sa použiť po uvedenom mesiaci a roku.

c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu

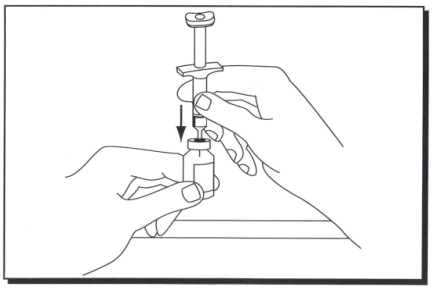
- Odstráňte plastový kryt z liekovky Enbrelu. **Neodstraňujte** sivú zátku alebo hliníkový prstenec okolo hornej časti liekovky.
- Použite nový dezinfekčný alkoholový tampón na očistenie sivej zátky na liekovke Enbrelu. Po očistení sa zátky nedotýkajte rukami.
- Skontrolujte, či je na injekčnej striekačke ihla; ak si nie ste istý, ako ihlu pripevniť, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
- Opatrne odstráňte kryt ihly jeho pevným priamym vytiahnutím z injekčnej striekačky tak, aby ste sa nedotkli ihly, alebo aby ste sa nedotkli ihlou nejakých iných povrchov (pozri Obrázok 1). Dávajte pozor, aby ste kryt počas jeho odstraňovania z ihly neohli alebo neskrútili a zabránili tak poškodeniu ihly.

Obrázok 1

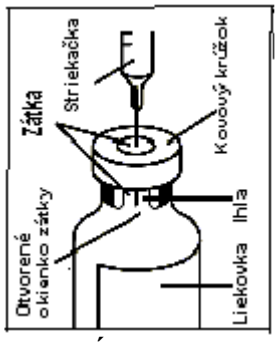


- Skontrolujte striekačku, či obsahuje 1ml vody na injekcie.
- Ak si nie ste istý, ako naplniť striekačku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
- Presvedčte sa, či v striekačke nie sú bubliny.
- Keď máte injekčnú liekovku s Enbrelom položenú kolmo na rovnej ploche, ako je napríklad stôl, vsuňte ihlu injekčnej striekačky rovno dole cez stredový prstenec šedej zátky injekčnej liekovky (pozri Obrázok 2). Ak je ihla správne vyrovnaná, mali by ste cítiť malý odpor a potom "rup", keď ihla prejde stredom zátky. Hrot ihly hľadajte v okienku zátky (pozri Obrázok 3). Ak nie je ihla správne vyrovnaná, budete cítiť trvalý odpor, keď bude prechádzať cez zátku a nebudete cítiť "rup". Ihlu nevsúvajte pod uhlom, môže to spôsobiť jej ohnutie a/alebo zabrániť správnemu pridaniu rozpúšťadla do injekčnej liekovky (pozri Obrázok 4).

Obrázok 2

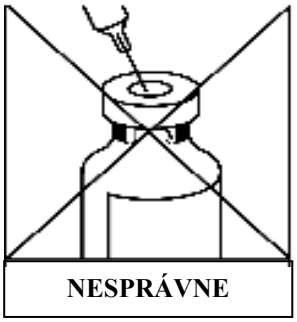


Obrázok 3



SPRÁVNE

Obrázok 4

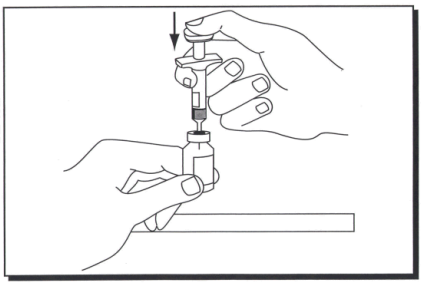


NESPRÁVNE

d. Pridanie vody na injekcie

- **VEĽMI POMALY** zatláčajte piest dovnútra, až kým nie je všetka voda na injekcie v liekovke. Takto znížite tvorbu peny (veľa bublín) (pozri Obrázok 5).

Obrázok 5.

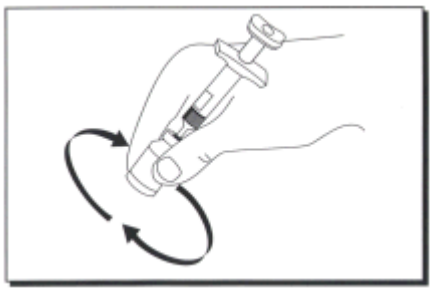


- Nechajte injekčnú striekačku na mieste. Jemne niekoľkokrát krúživo pohybujte injekčnou liekovkou, aby sa rozpustil prášok (pozri Obrázok 6). S injekčnou liekovkou **NETRASTE**. Počkajte, kým sa všetok prášok rozpustí (obyčajne menej ako 10 minút). Roztok má byť číry

a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo čiastočiek. Trochu bielej peny môže v liekovke zostať, je to normálne. **NEPOUŽÍVAJTE** Enbrel, ak nie je v priebehu 10 minút rozpustený všetok prášok v liekovke. Začnite opäť od začiatku s inou liekovkou Enbrelu s práškom, vodou na injekcie, striekačkou, ihlou a tampónom.

-

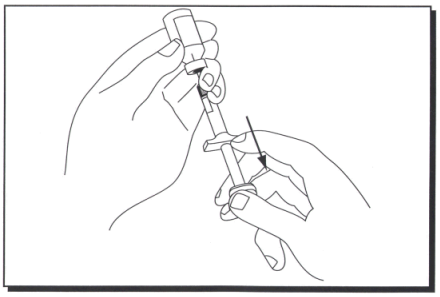
Obrázok 6



e. Natiahnutie roztoku Enbrelu z liekovky

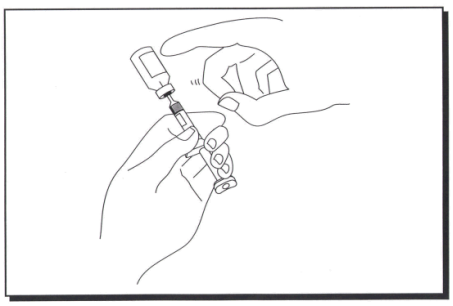
- S ihlou ešte stále zasunutou v liekovke, držte injekčnú liekovku vo výške očí tak, aby liekovka bola obrátená hore dnom (pozri Obrázok 7). Pomaly ťahajte piest späť, aby ste natiahli tekutinu do injekčnej striekačky. Ako hladina tekutiny v liekovke klesá, asi budete musieť čiastočne ihlu povytiahnuť, aby bola špička ihly stále v tekutine. Pre dospelých pacientov vytiahnite celý objem. Pre deti natiahnite len také množstvo tekutiny, aké nariadil jeho lekár.

Obrázok 7



- S ihlou stále zasunutou v liekovke skontrolujte, či v injekčnej striekačke nie sú bubliny. Prstom jemne poklepte po boku striekačky, aby bubliny vystúpili do hornej časti striekačky, blízko ihly (pozri Obrázok 8). Pomaly zatlačte na piest, aby ste vytlačili bubliny von zo striekačky do liekovky. Ak ste pri tom náhodou zatlačili tekutinu späť do liekovky, pomaly vyťahujte piest, aby ste dostali tekutinu naspäť do striekačky.

Obrázok 8



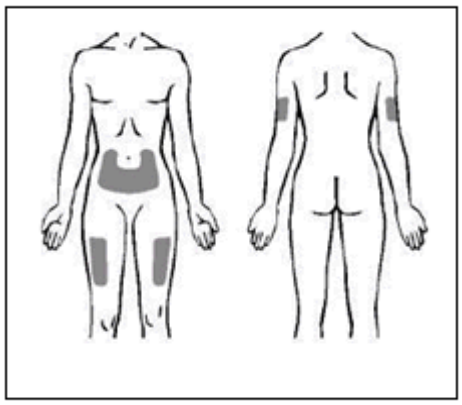
- Ihlu z injekčnej liekovky úplne vytiahnite. Znovu, nedotýkajte sa ihly rukami a ani sa nedotýkajte ihlou nejakého iného povrchu.

(Poznámka: Po ukončení týchto jednotlivých krokov môže malé množstvo tekutiny zostať v liekovke. Je to normálne.)

f. Výber miesta vpichu injekcie

- Tri odporúčané miesta vpichu pre Enbrel zahŕňajú: (1) predná časť stehien; (2) brucho (okrem oblasti 5 cm okolo pupka); a (3) zadná horná časť ramena (pozri Obrázok 9). Ak si Enbrel podávate sami, nemali by ste používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 9

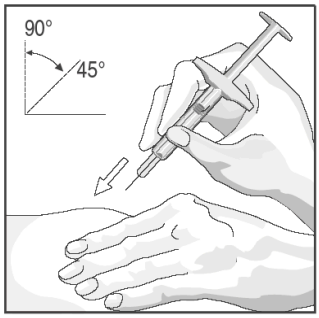


- Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
- Ak máte vy alebo dieťa psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných fľakov („psoriatické kožné lézie“).

g. Príprava miesta vpichu injekcie a injekčné podanie roztoku Enbrelu

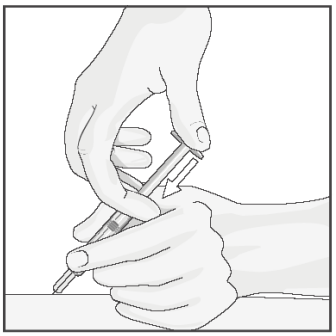
- Pretrite krúživým pohybom alkoholovým tampónom miesto vpichu, kam má byť injekčne podaný Enbrel. **NEDOTÝKAJTE** sa už tejto oblasti pred podaním injekcie.
- Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chyťte a pevne držte. S druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
- Rýchlym, krátkym pohybom pichnite celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90° (pozri Obrázok 10). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám alebo dieťaťu bude najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 10



- Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržte striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 11).

Obrázok 11.



- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá.

- Na 10 sekúnd pritlačte vatový tampón na miesto vpichu injekcie. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **Nemasírujte** si miesto vpichu. Miesto môžete, ale nemusíte obviazať.

h. Likvidácia odpadového materiálu

- Injekčná striekačka a ihla sa nemajú **NIKDY** znovu používať. **Nikdy** nezakryte znova ihlu. Ihly a striekačky odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s Enbrelom oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre požívateľov sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) môže byť Enbrel použitý pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:

- Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
- Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov

- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemohli používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Latex:** Gumená špička striekačky je vyrobená z latexu (suchej prírodnej gumy). Ak so striekačkou bude zaobchádzať osoba so známou alebo možnou precitlivenosťou (alergiou) na latex, alebo ak sa takejto osobe bude podávať Enbrel, pred použitím Enbrelu sa obráťte na svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo vaše dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo vaše dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte radu lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

<u>Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy.</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

<u>Psoriáza s plakmi</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Lekár vám poskytne podrobný návod na prípravu a odmeranie primeranej dávky pre dieťa.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg

telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Enbrel sa musí pred použitím rozpustiť. **Podrobné pokyny na prípravu a podanie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7. „Pokyny na použitie“**. Nemiešajte roztok Enbrelu so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Majte vždy pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak, ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie:

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodajte si viac Enbrelu. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch.
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):

závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovaťmenej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov); opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Po príprave roztoku Enbrelu sa odporúča jeho okamžité použitie. Avšak, roztok sa môže použiť do 6 hodín od prípravy, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice. Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc.

Opatrne odstráňte akýkoľvek roztok Enbrelu, ktorý nebol použitý do 6 hodín od jeho prípravy.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá injekčná liekovka Enbrelu 25 mg obsahuje 25 mg etanerceptu.
Ďalšie zložky sú:
Prášok: manitol (E421), sacharóza a trometamol.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel 25 mg sa dodáva ako biely prášok a rozpúšťadlo na prípravu roztoku na injekciu (prášok na injekciu). Každé balenie sa skladá zo 4, 8 alebo 24 injekčných liekoviek na jednu dávku, 4, 8 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek s vodou na injekciu, 4, 8 alebo 24 ihiel, 4, 8 alebo 24 adaptérov injekčnej liekovky a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

7. Pokyny na použitie

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

a. Úvod
b. Príprava na podanie injekcie
c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu
d. Pridanie rozpúšťadla
e Natiahnutie roztoku Enbrelu z injekčnej liekovky
f. Nasadenie ihly na striekačku
g. Výber miesta vpichu injekcie
h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku Enbrelu
i. Likvidácia odpadového materiálu

a. Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si pripraviť a podať injekciu Enbrelu. Čítajte, prosím, tieto pokyny pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia techniku podávania injekcie sebe alebo dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu predtým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať s iným liekom.

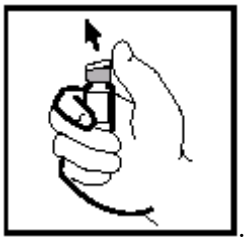
b. Príprava na podanie injekcie

- Dôkladne si umyte ruky.
- Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
- Balenie s dávkou lieku by malo obsahovať nižšie uvedené zložky (ak nie, nepoužite ho a konzultujte s lekárnikom). Použite iba tieto položky. **NEPOUŽITE** žiadnu inú injekčnú striekačku.
  1 injekčná liekovka Enbrelu
  1 Naplnená injekčná striekačka obsahujúca číre bezfarebné rozpúšťadlo (vodu na injekcie)
  1 Ihla
  1 Adaptér na injekčnú liekovku
  2 Dezinfekčné alkoholové tampóny
- Skontrolujte si čas použiteľnosti na štítku injekčnej liekovky Enbrelu aj striekačky s vodou na injekcie. Po uplynutí mesiaca a roku uvedených na obale sa nesmú použiť.

c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu

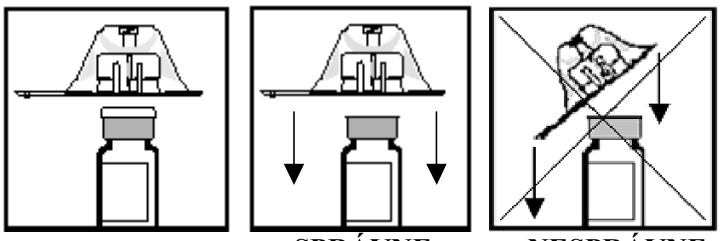
- Vyprázdnite obsah balenia s dávkou lieku.
- Odstráňte plastový kryt z liekovky Enbrelu (pozri Obrázok 1). **NEODSTRAŇUJTE** sivú zátku ani hliníkový prstenec okolo hornej časti liekovky.

Obrázok 1



- Použite nový dezinfekčný alkoholový tampón na očistenie sivej zátky injekčnej liekovky Enbrelu. Po očistení sa zátky nedotýkajte rukami, ani nedovoľte, aby sa dotkla iného povrchu.
- Umiestnite liekovku nastojato na čistý, rovný povrch.
- Odstráňte papierovú podložku z balenia adaptéra liekovky.
- Položte adaptér liekovky, stále ešte v plastovom obale, na hornú časť liekovky Enbrelu tak, aby hrot adaptéru liekovky smeroval do stredu zvýšeného kruhu na hornej časti zátky liekovky (pozri Obrázok 2).
- Jednou rukou držte liekovku pevne na pracovnej ploche. Druhou rukou **STLAČTE PRIAMO DOLE** na obal adaptéru až pocítite, ako hrot adaptéru preniká zátkou liekovky a **POCÍTITE A POČUJETE, ŽE KRAJ ADAPTÉRA ZAPADOL NA PRÍSLUŠNÉ MIESTO** (pozri Obrázok 3). **NETLAČTE** adaptér dole pod akýmkoľvek uhlom (pozri Obrázok 4). Je dôležité, aby hrot adaptéru úplne prenikol zátkou liekovky.

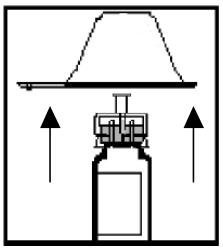
Obrázok 2 Obrázok 3 Obrázok 4



SPRÁVNE **NESPRÁVNE**

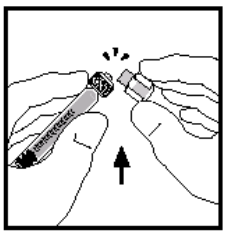
- Jednou rukou držte liekovku, druhou odstráňte plastový obal z adaptéru liekovky (pozri Obrázok 5).

Obrázok 5



- Odstráňte ochranný kryt zo špičky injekčnej striekačky odlomením bielej krytky v mieste perforácie. Urobte to držaním prstenca bieleho krytu jednou rukou a pevným uchopením konca bieleho krytu druhou rukou a ich striedavým ohýbaním dole a hore až do jeho odlomenia (pozri Obrázok 6). **NEODSTRAŇUJTE biely prstenec, ktorý ostane na injekčnej striekačke.**

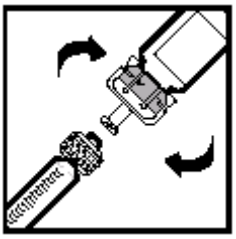
Obrázok 6



- Nepoužívajte striekačku, ktorá už mala odlomenú perforáciu. Začnite odznova s novým balením lieku.

- Uchopte sklenenú časť striekačky (nie biely okraj) do jednej ruky a adaptér liekovky (nie liekovku) do druhej ruky. Pripojte striekačku ku adaptéru liekovky nasadením hrotu na otvor a otočením v smere hodinových ručičiek, kým nie je spojenie úplne zabezpečené (pozri Obrázok 7).

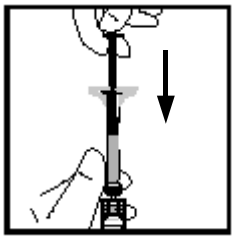
Obrázok 7



d. Pridanie rozpúšťadla

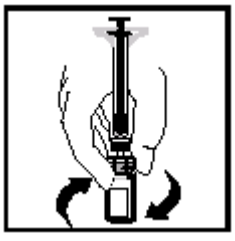
- Držte liekovku v zvislej polohe na pracovnom povrchu, VEĽMI POMALY zatláčajte piest dovnútra, až kým nie je všetko rozpúšťadlo v liekovke. Takto znížite tvorbu peny (veľa bublín) (pozri Obrázok 8).
- Po pridaní rozpúšťadla k Enbrelu sa môže piest sám pohnúť nahor. Je to v dôsledku tlaku vzduchu a netreba sa preto znepokojovať.

Obrázok 8



- Kým je striekačka stále pripojená, jemne niekoľkokrát krúživo pohybujte liekovkou, aby sa rozpustil prášok (pozri Obrázok 9). S injekčnou liekovkou **NETRASTE**. Počkajte, kým sa všetok prášok rozpustí (obyčajne menej ako 10 minút). Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo čiastočiek. V liekovke môže zostať trochu bielej peny – je to normálne. **NEPOUŽIVAJITE** Enbrel, ak nie je v priebehu 10 minút rozpustený všetok prášok v liekovke. Začnite opäť od začiatku s novým balením lieku.

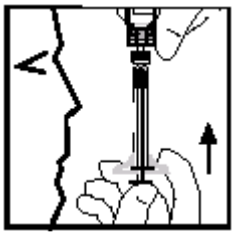
Obrázok 9



e. Natiahnutie roztoku Enbrelu z injekčnej liekovky

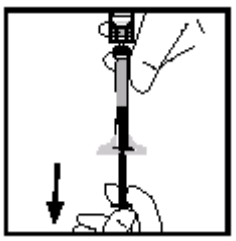
- So striekačkou ešte stále pripojenou ku liekovke a adaptéru liekovky, držte liekovku hore dnom vo výške očí. Zatlačte piest úplne do striekačky (pozri Obrázok 10).

Obrázok 10



- Potom pomaly ťahajte piest naspäť, aby ste natiahli roztok do injekčnej striekačky (pozri Obrázok 11). Pre dospelých pacientov vytiahnite celý objem. Pre deti natiahnite len také množstvo roztoku, aké nariadil jeho lekár. Po natiahnutí Enbrelu z liekovky môže byť v striekačke malé množstvo vzduchu. Neznepokojujte sa tým, odstránite ho v nasledujúcom kroku.

Obrázok 11



- S liekovkou držanou hore dnom odskrutkujte striekačku z adaptéra liekovky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek (pozri Obrázok 12).

Obrázok 12

- Položte naplnenú striekačku na čistú rovnú pracovnú plochu. Uistite sa, že hrot sa ničoho nedotýka. Dajte pozor, aby ste nezatlačili piest.

(Poznámka: Po ukončení týchto jednotlivých krokov môže malé množstvo tekutiny zostať v liekovke. Je to bežné.)

f. Nasadenie ihly na striekačku

- Ihla je umiestnená v plastovom obale, aby sa zachovala sterilita.
- Pri otváraní plastového obalu uchopte jeho krátky široký koniec do jednej ruky. Druhou rukou chyťte jeho dlhšiu časť.

- Ohýbaním širšieho konca hore a dole odlomte poistku (pozri Obrázok 13).

Obrázok 13

- Po odlomení poistky odstráňte krátky, široký koniec plastového obalu.
- Ihla zostane v dlhšej časti obalu.
- Držte obal s ihlou v jednej ruke, druhou rukou uchopte striekačku a vložte jej hrot do otvoru ihly.
- Pripojte striekačku k ihle otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je úplne zabezpečená (pozri Obrázok 14).

Obrázok 14

- Opatrne odstráňte kryt ihly jeho pevným priamym vytiahnutím z injekčnej striekačky tak, aby ste sa nedotkli ihly, alebo aby ste sa nedotkli ihlou nejakých iných povrchov (pozri Obrázok 15). Dajte pozor, aby ste nepoškodili injekčnú ihlu ohnutím alebo pokrivením krytu pri jeho odstraňovaní.

Obrázok 15

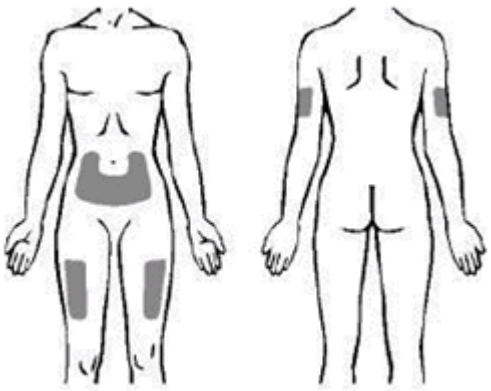
- Držte striekačku ihlou smerom hore. Vytlačte vzduchové bubliny pomalým stláčaním piestu, až kým nie je všetok vzduch odstránený (pozri Obrázok 16).

Obrázok 16

g. Výber miesta vpichu injekcie

- Tri odporúčané miesta vpichu pre Enbrel zahŕňajú: (1) predná časť stehien; (2) brucho (okrem oblasti 5 cm okolo pupka); a (3) zadná horná časť ramena (pozri Obrázok 17). Ak si Enbrel podávate sami, nemali by ste používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 17

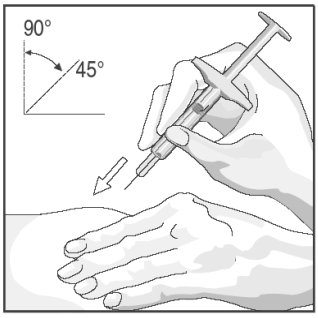


- Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
- Ak máte vy alebo dieťa psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do akýchkoľvek zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných fľakov („psoriatické kožné lézie“).

h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku Enbrelu

- Pretrite krúživým pohybom dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto vpichu, kam má byť injekčne podaný Enbrel. **NEDOTÝKAJTE** sa už tejto oblasti pred podaním injekcie.
- Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chyťte medzi palec a ostatné prsty a držte pevne. S druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
- Rýchlym, krátkym pohybom vpichnite celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90° (pozri Obrázok 18). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám alebo dieťaťu bude najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 18



- Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržte striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 19).

Obrázok 19

- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá.
- Na 10 sekúnd pritlačte vatový tampón na miesto injekcie. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **Nemasírujte** si miesto vpichu. Miesto môžete, ale nemusíte obviazať.

i. Likvidácia odpadového materiálu

- Injekčná striekačka a ihly sa nemajú **NIKDY** znovu používať. Ihly a striekačky odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s Enbrelom oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo sestru.
- Tento liek bol predpísaný vám alebo dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre požívateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel používať pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
    - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
    - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak máte vy alebo dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrel a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ak ste vy alebo dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste niekedy vy alebo vaše dieťa mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B

u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak máte vy alebo dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď máte vy alebo dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Latex:** Obal ihly obsahuje latex (suchý prírodný kaučuk). Kontaktujte lekára pred použitím Enbrelu, ak bude s obalom ihly manipulovať alebo bude Enbrel podaný osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Enbrel obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Naplnená injekčná striekačka je dostupná v dávkach 25 mg a 50 mg.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

<u>Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak Váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

<u>Psoriáza s plakmi</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu Enbrelu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7. „Pokyny na použitie“. Nemiešajte roztok Enbrelu so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientovzároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky **počkajte približne 15-30 minút, aby sa umožnilo roztoku Enbrelu v naplnenej injekčnej striekačke dosiahnuť izbovú teplotu**. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v injekčnej striekačke. Má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Enbrele normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka Enbrelu 25 mg obsahuje 0,5 ml roztoku, ktorý poskytuje 25 mg etanerceptu.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka Enbrelu 50 mg obsahuje 1,0 ml roztoku, ktorý poskytuje 50 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Enbrel sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu (injekčný roztok). Každé balenie obsahuje 4, 8, 12 alebo 24 naplnených injekčných striekačiek a 4, 8, 12 alebo 24 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Enbrel sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu (injekčný roztok). Každé balenie obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

7. Pokyny na použitie

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

Úvod
Krok 1: Príprava na podanie injekcie
Krok 2: Výber miesta vpichu injekcie
Krok 3: Injekčné podanie roztoku Enbrelu
Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si pripraviť a podať injekciu Enbrelu. Čítajte, prosím, tieto pokyny pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás naučia techniku podávania injekcie sebe alebo dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu pretým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Roztok Enbrelu sa pred podaním nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Krok 1: Príprava na podanie injekcie

1. Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
2. Vyberte balenie Enbrelu obsahujúce naplnené striekačky z chladničky a položte ho na rovnú pracovnú plochu. Chyťte jeden z horných okrajov a stiahnite papierový obal z vrchu a zo strán podložky. Vyberte jednu naplnenú striekačku a jeden alkoholový tampón a položte ich na

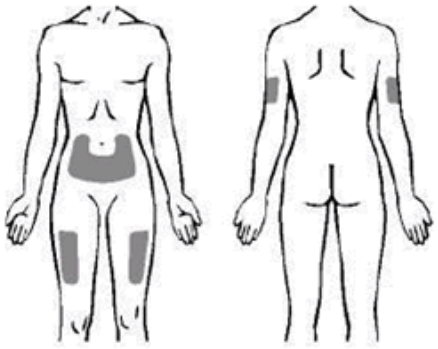
pracovnú plochu. Netraste naplnenou striekačkou Enbrelu. Papierový obal znovu natiahnite na podložku a balenie s akoukoľvek zostávajúcou striekačkou uložte naspäť do chladničky. Prosím, pozrite si časť 5 pre inštrukcie ako uchovávať Enbrel. Ak máte nejaké otázky ohľadne uchovávania, kontaktuje lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika pre ďalšie inštrukcie.

3. **Mali by ste roztok Enbrelu v striekačke nechať 15-30 min, na dosiahnutie izbovej teploty. NEODSTRAŇUJTE** kryt ihly počas dosahovania izbovej teploty. Keď počkáte, kým roztok dosiahne izbovú teplotu, bude pre vás podanie injekcie príjemnejšie. Nezohrievajte Enbrel žiadnym spôsobom (napríklad, nezohrievajte ho v mikrovlnnej rúre ani v horúcej vode)
4. Zhromaždite si ďalšie vybavenie potrebné k podaniu injekcie. To zahŕňa alkoholový tampón z balenia Enbrelu a chumáč vaty alebo gázu.
5. Umyte si ruky mydlom a teplou vodou.
6. Skontrolujte roztok v striekačke. Má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pre Enbrel normálny. Roztok nepoužívajte ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte vášho lekárnika.

Krok 2: Výber miesta vpichu injekcie

1. Tri odporúčané miesta pre podanie Enbrelu v naplnenej striekačke zahŕňajú: (1) prednú stranu stehna, (2) brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka, a (3) zadnú hornú časť ramena (pozri Obrázok 1). Ak si Enbrel podávate sami, nemáte používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 1



2. Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)

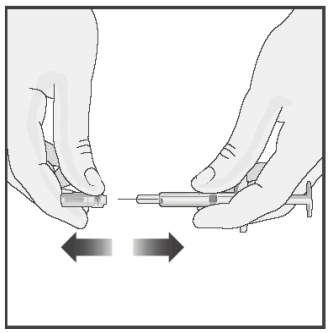
3. Ak máte vy alebo dieťa psoriázu, snažte sa nepodať injekciu priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých škvŕn na koži („psoriatické lézie“).

Krok 3: Podanie roztoku Enbrelu

1. Pretrite krúživým pohybom dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto, kde bude injekčne podaný Enbrel. **NEDOTÝKAJTE** sa už tohto miesta pred podaním injekcie.
2. Zoberte naplnenú striekačku z rovnej pracovnej plochy. Odstráňte kryt ihly pevným rovným stiahnutím zo striekačky (pozri Obrázok 2). **Buďte opatrný, aby ste nezohli alebo neskrivili kryt počas odstraňovania, aby ste predišli poškodeniu ihly.**

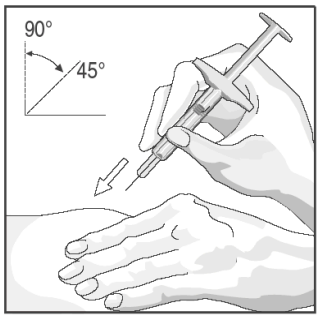
Pri odstraňovaní krytu ihly môže na konci ihly zostať kvapka tekutiny, je to normálne. Nedotýkajte sa ihly a ani ihlou iného povrchu. Nedotýkajte sa a ani nenarazte do piestu. Ak tak urobíte, môžete spôsobiť, že tekutina vytečie.

Obrázok 2



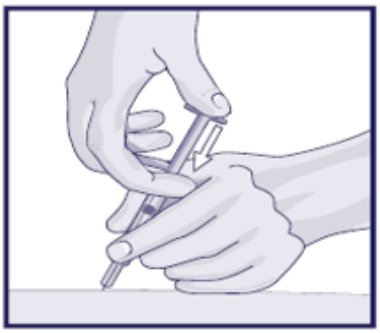
3. Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chyťte a držte pevne. Druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
4. Rýchlym, krátkym pohybom vpichnite celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90°. Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám alebo dieťaťu bude najviac vyhovovať (pozri Obrázok 3). Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 3



5. Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržte striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 4).

Obrázok 4



6. Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá. V mieste vpichu môžete pozorovať slabé krvácanie.

Na 10 sekúnd pritlačte chumáč vaty alebo gázy na miesto vpichu. Nemasírujte si miesto vpichu. Ak je to potrebné, miesto môžete obviazať.

Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

- Naplnená striekačka je len na jednorazové použitie. Striekačka a ihla sa nemajú **NIKDY** znovu používať. **NIKDY** nenasadzujte kryt znovu na ihlu. Ihly a striekačky odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s Enbrelom oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu, o ktoré sa staráte. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel použiť pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
    - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
    - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok alebo sa u vás rozvíja nová infekcia, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov,

ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak vy alebo dieťa máte akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Latex:** Klobúčik ihly MYCLIC pera obsahuje latex (suchý prírodný kaučuk). Kontaktujte lekára pred použitím Enbrelu, ak bude s klobúčikom ihly manipulovať alebo sa bude Enbrel podávať osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednej dobe užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Enbrel obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predpísali vám 25 mg silu Enbrelu. 50 mg sila Enbrelu je dostupná pre dávky 50 mg.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

<u>Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

<u>Psoriáza s plakmi</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a frekvencia dávkovania u detí a dospievajúcich bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu Enbrelu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže prikázať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie injekcie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na použitie ”. Roztok Enbrelu sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, možno budete vy alebo dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (začínajúca alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na MYCLIC naplnenom pere po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplneného pera z chladničky **počkajte približne 15-30 minút, aby sa umožnilo roztoku Enbrelu v naplnenom pere dosiahnuť izbovú teplotu**. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko skontrolujte roztok v pere. Roztok má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Enbrele normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Liečivo Enbrelu je etanercept. Každé MYCLIC naplnené pero obsahuje 25 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel sa dodáva ako roztok na injekciu v naplnenom pere (MYCLIC) (injekčný roztok). MYCLIC pero obsahuje číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu. Každé balenie obsahuje 4, 8 alebo 24 naplnených pier a 4, 8 alebo 24 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

7. Pokyny na použitie

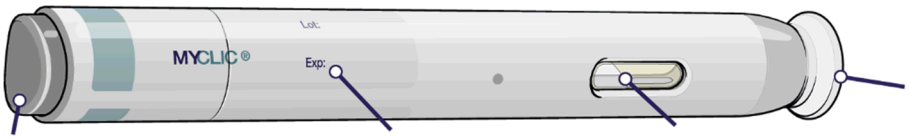
Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenom pere
(etanercept)
Len na subkutánnu injekciu

Úvod

- Nižšie uvedené pokyny vysvetľujú, ako použiť MYCLIC pero na podanie injekcie Enbrelu.
- Pozorne si, prosím, prečítajte tieto pokyny a postupujte krok za krokom.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám povie, ako si máte podať injekciu Enbrelu. Nepokúšajte sa podať si injekciu predtým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako správne používať pero MYCLIC.
- Ak máte otázky týkajúce sa toho, ako si máte podať injekciu, požiadajte o pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

MYCLIC naplnené pero

Pred podaním injekcie



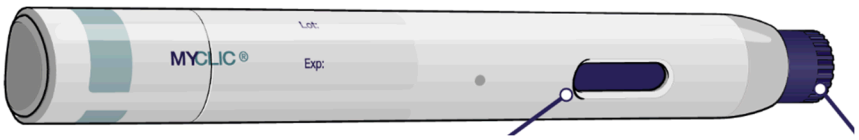
Biely uzáver ihly

Sivé spúšťacie tlačidlo

Dátum exspirácie

Priehľadné kontrolné okienko

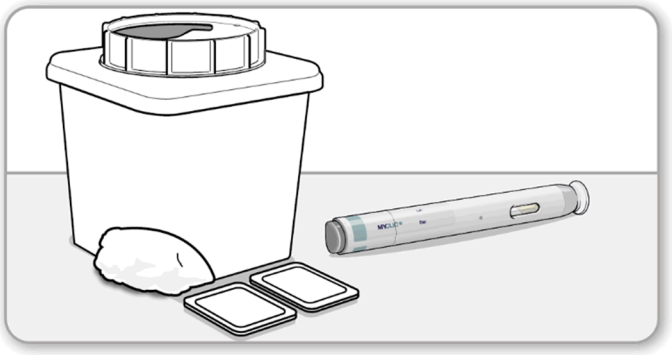
Po podaní injekcie



Vyplnené kontrolné okienko

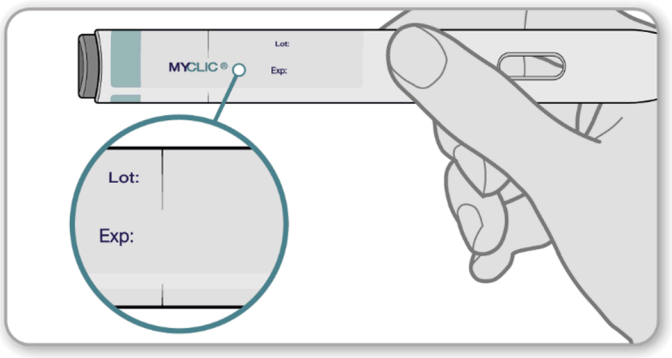
Otvorený koniec – ochranný štít

Krok 1 Príprava na podanie injekcie Enbrelu



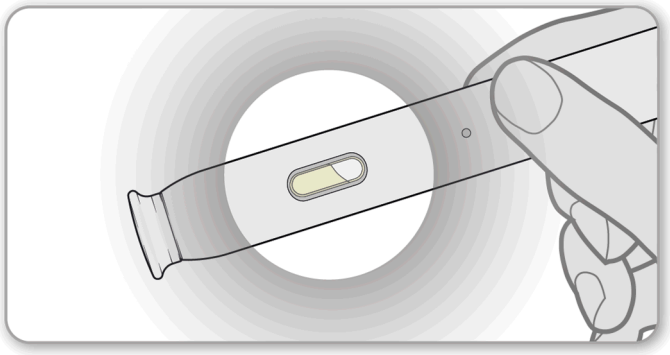
- Na každé podanie injekcie **zhromaždite** nasledujúce predmety na čistú, dobre osvetlenú, rovnú plochu:
    - Jedno MYCLIC naplnené pero.
    - Jeden alkoholový tampón.
    - Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (nie je súčasťou balenia).
    - Čisté vatové tampóny alebo gázu (nie sú súčasťou balenia).
- Perom **netraste**.
- **Neodstraňujte** biely uzáver, kým na to nedostanete pokyn.
- Na komfortnejšie podanie injekcie nechajte svoje pero s nasadeným bielym uzáverom pri izbovej teplote 15 až 30 minút.
- **Nezahrievajte** pero žiadnym iným spôsobom.

Krok 2 Kontrola exspirácie a dávky na označení



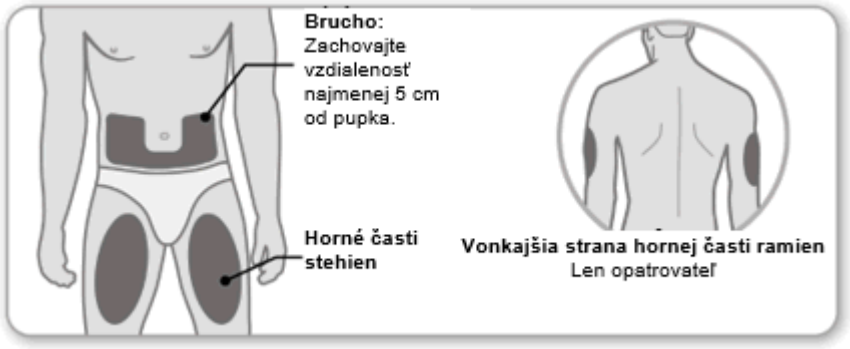
- **Skontrolujte** dátum exspirácie (mesiac/rok) na označení pera.
- **Uistite sa**, že na označení pera je správna sila dávky.
- Ak uplynul dátum exspirácie alebo ak to nie je vaša predpísaná dávka, pero **nepoužívajte** a obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám pomohol.

Krok 3 Kontrola lieku



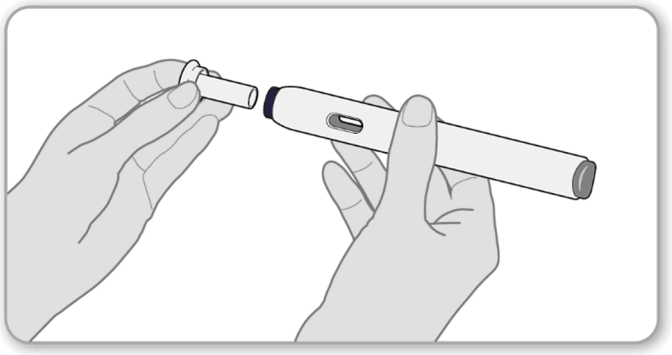
- **Skontrolujte** liek v pere cez priehľadné kontrolné okienko. Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. To je normálny vzhľad Enbrelu.
- Liek **nepoužívajte**, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak obsahuje iné častice ako tie, ktoré sú opísané vyššie. Ak vás znepokojuje vzhľad lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám pomohol.
- **Poznámka:** V okienku môžete vidieť vzduchovú bublinu. To je normálne.

Krok 4 Výber a očistenie miesta injekcie



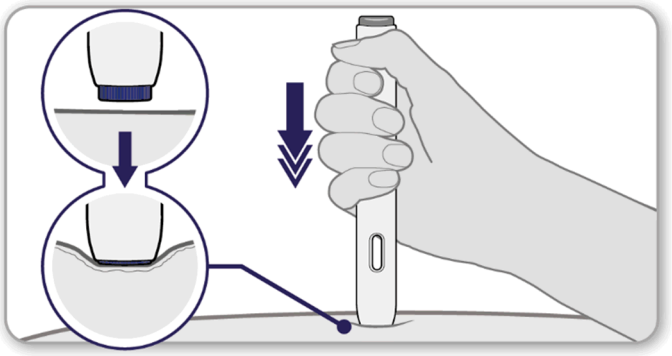
- Miesto injekcie **si zvoľte** v strede prednej hornej časti stehien alebo v oblasti brucha 5 cm od pupka. Vonkajšiu stranu zadnej hornej časti ramien môže používať len opatrovateľ.
- **Každá** injekcia sa musí podať najmenej 3 cm od miesta podania poslednej injekcie. Injekciu **nepodávajte** do citlivej, pomliaždenej alebo stvrdnutej kože. Vyhnite sa jazvám alebo striám. Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akejkoľvek vyvýšenej, zhrubnutej, červenej alebo šupinatej kože.
- Miesto injekcie **očistite** mydlom a vodou alebo alkoholovým tampónom, ak vám to vyhovuje.
- Miesto **nechajte** vyschnúť. **Nedotýkajte sa** očisteného miesta injekcie, neovievajte ho ani naň nefúkajte.

Krok 5 Odstránenie uzáveru ihly



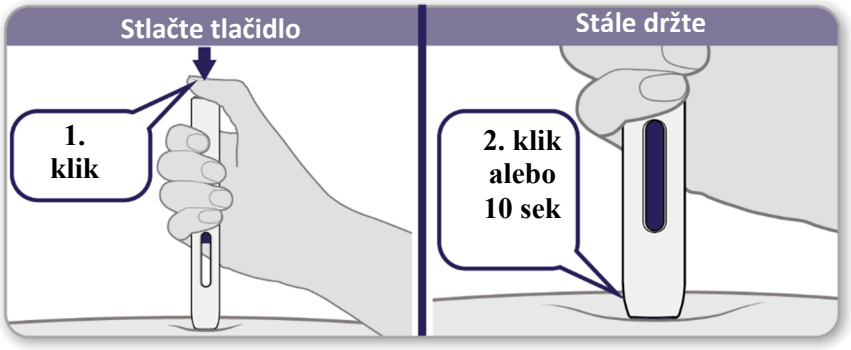
- **Odstráňte** biely uzáver ihly tak, že ho stiahnete priamym pohybom. Pri odstraňovaní uzáveru ho **neohýbajte**.
- Uzáver po odstránení znovu **nenasadzujte**.
- Po odstránení uzáveru uvidíte purpurový ochranný štít ihly mierne vyčnievajúci z konca pera. Prstami ani palcom **netlačte** na koncový ochranný štít ihly.
- Ak pero spadlo bez uzáveru ihly, **nepoužívajte** ho.
  Poznámka: Na špičke ihly si môžete všimnúť kvapku kvapaliny. To je normálne.

Krok 6 Zatlačenie pera pevne oproti koži



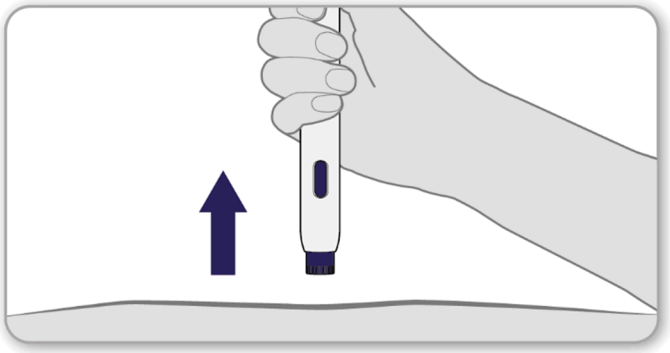
- **Pritlačte** otvorený koniec svojho pera pevne oproti koži pod uhlom 90 stupňov tak, aby bol purpurový ochranný štít ihly zatlačený úplne do vnútra pera.
  Poznámka: Sivé tlačidlo budete môcť stlačiť, len keď bude štít ihly zatlačený úplne vo vnútri pera.
  Stlačením alebo natiahnutím kože pred podaním injekcie môže miesto podania injekcie spevnieť, čím sa uľahčí stlačenie injekčného tlačidla.

Krok 7 Podávanie injekcie



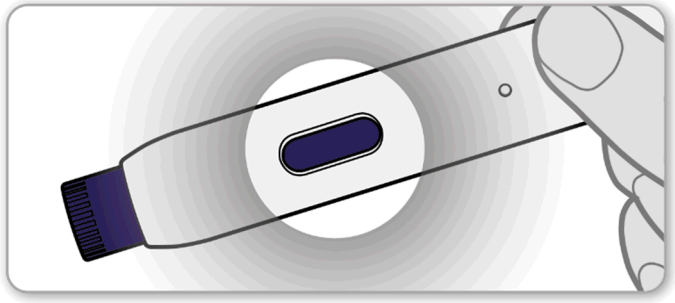
- **Zatlačte** sivé tlačidlo úplne nadol a budete počuť **„klik“.** Klik znamená, že sa začalo podávanie injekcie.
- Pero **stále držte** pevne oproti koži, až kým nebudete počuť **druhý „klik“** alebo kým neuplynie 10 sekúnd od prvého kliknutia (podľa toho, čo nastane ako prvé).
  Poznámka: Ak nedokážete začať podávať injekciu podľa opisu, zatlačte pero pevnejšie oproti svojej koži a potom znova stlačte sivé tlačidlo.

Krok 8 Zdvihnutie pera od kože



- **Odstráňte** svoje pero z kože tak, že ho zdvihnete priamo nahor od miesta podania injekcie.
- Purpurový ochranný štít ihly sa automaticky vysunie, aby prekryl ihlu.

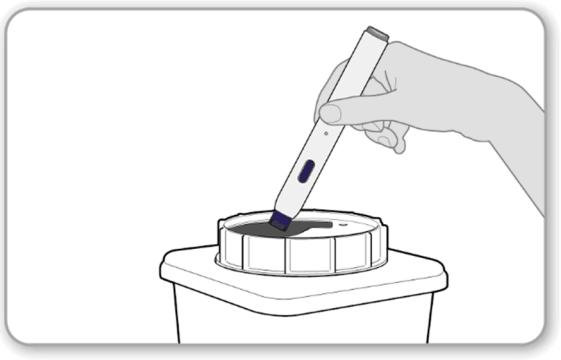
Krok 9 Kontrola kontrolného okienka



- **Skontrolujte** kontrolné okienko pera. Musí byť úplne purpurové.
- Ak okienko nie je purpurové, možno ste nedostali celú dávku. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestrau, aby vám pomohol. **Nepokúšajte sa** pero znovu použiť. **Nepokúšajte sa** použiť iné pero.
- Ak si všimnete v mieste podania krv, pritlačte na miesto podania injekcie vatu alebo gázu na 10 sekúnd. Miesto podania injekcie **netrite**.

Poznámka: Injekčné tlačidlo môže ostať zatlačené dovnútra. Je to normálne.

Krok 10 Likvidácia



- **Zlikvidujte** použité pero podľa pokynov svojho lekára alebo zdravotnú sestru. **Nepokúšajte sa** znovu nasadiť na pero uzáver.
- **Netlačte** na koniec ochranného štítu ihly. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

--Koniec pokynov na použitie—

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu, o ktoré sa staráte. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel použiť pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
    - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
    - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte vy alebo dieťa alergické reakcie akými sú pocit zovretia hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite kontaktujte vášho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok alebo sa u vás rozvíja nová infekcia, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov,

ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.

- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak vy alebo dieťa máte akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Latex:** Klobúčik ihly MYCLIC pera obsahuje latex (suchý prírodný kaučuk). Kontaktujte lekára pred použitím Enbrelu, ak bude s klobúčikom ihly manipulovať alebo sa bude Enbrel podávať osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednej dobe užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Enbrel obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predpísali vám 50 mg silu Enbrelu. 25 mg sila Enbrelu je dostupná pre dávky 25 mg.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

<u>Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

<u>Psoriáza s plakmi</u>

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a frekvencia dávkovania u detí a dospievajúcich bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu Enbrelu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže prikázať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie injekcie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7 „Pokyny na použitie”. Roztok Enbrelu sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, možno budete vy alebo dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (začínajúca alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a na MYCLIC naplnenom pere po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Naplnené perá uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplneného pera z chladničky **počkajte približne 15-30 minút, aby sa umožnilo roztoku Enbrelu v naplnenom pere dosiahnuť izbovú teplotu**. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez priehľadné kontrolné okienko skontrolujte roztok v pere. Roztok má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pri Enbrele normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Liečivo Enbrelu je etanercept. Každé MYCLIC naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel sa dodáva ako roztok na injekciu v naplnenom pere (MYCLIC) (injekčný roztok). MYCLIC pero obsahuje číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok na injekciu. Každé balenie obsahuje 2, 4 alebo 12 naplnených pier a 2, 4 alebo 12 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

7. Pokyny na použitie

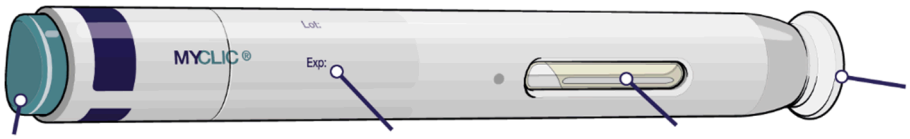
Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere
(etanercept)
Len na subkutánnu injekciu

Úvod

- Nižšie uvedené pokyny vysvetľujú, ako použiť MYCLIC pero na podanie injekcie Enbrelu.
- Pozorne si, prosím, prečítajte tieto pokyny a postupujte krok za krokom.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám povie, ako si máte podať injekciu Enbrelu. Nepokúšajte sa podať si injekciu predtým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako správne používať pero MYCLIC.
- Ak máte otázky týkajúce sa toho, ako si máte podať injekciu, požiadajte o pomoc svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

MYCLIC naplnené pero

Pred podaním injekcie



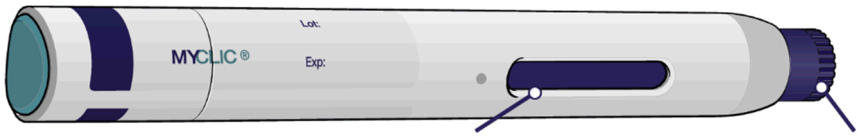
Biely uzáver ihly

Zelené spúšťacie tlačidlo

Dátum exspirácie

Priehľadné kontrolné okienko

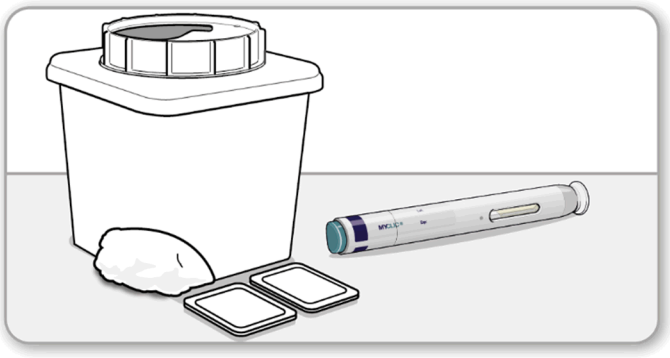
Po podaní injekcie



Vyplnené kontrolné okienko

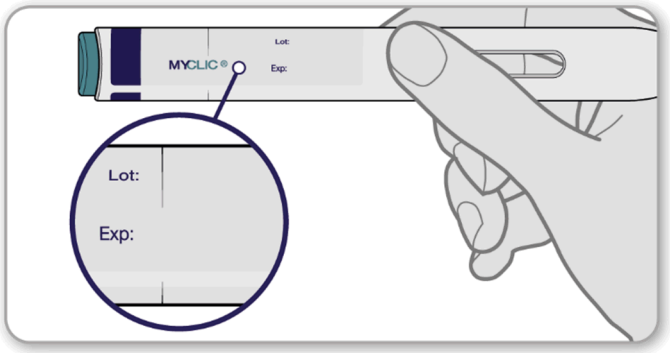
Otvorený koniec – ochranný štít

Krok 1 Príprava na podanie injekcie Enbrelu



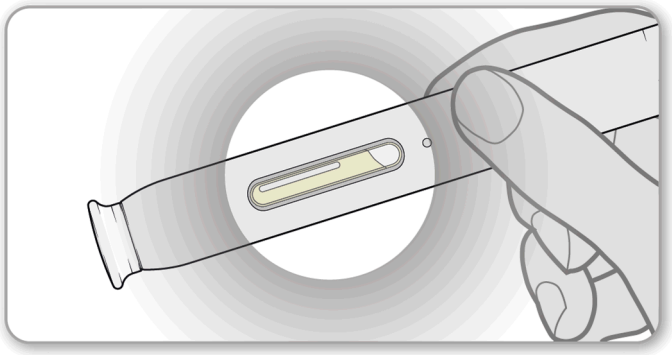
- Na každé podanie injekcie **zhromaždite** nasledujúce predmety na čistú, dobre osvetlenú, rovnú plochu:
    - Jedno MYCLIC naplnené pero.
    - Jeden alkoholový tampón.
    - Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (nie je súčasťou balenia).
    - Čisté vatové tampóny alebo gázu (nie sú súčasťou balenia).
- Perom **netraste**.
- **Neodstraňujte** biely uzáver, kým na to nedostanete pokyn.
- Na komfortnejšie podanie injekcie nechajte svoje pero s nasadeným bielym uzáverom pri izbovej teplote 15 až 30 minút.
- **Nezahrievajte** pero žiadnym iným spôsobom.

Krok 2 Kontrola exspirácie a dávky na označení



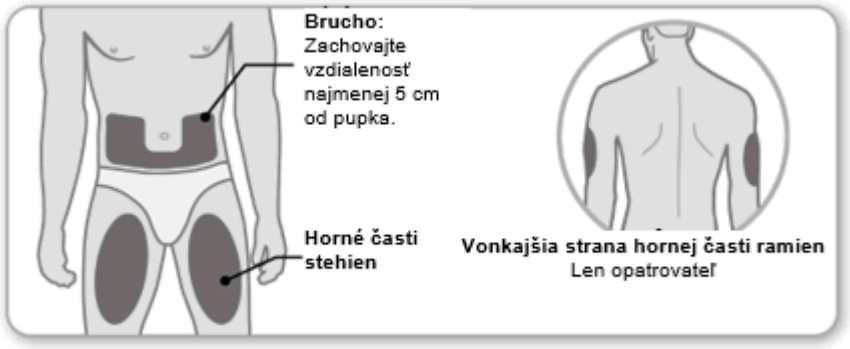
- **Skontrolujte** dátum exspirácie (mesiac/rok) na označení pera.
- **Uistite sa**, že na označení pera je správna sila dávky.
- Ak uplynul dátum exspirácie alebo ak to nie je vaša predpísaná dávka, pero **nepoužívajte** a obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, aby vám pomohol.

Krok 3 Kontrola lieku



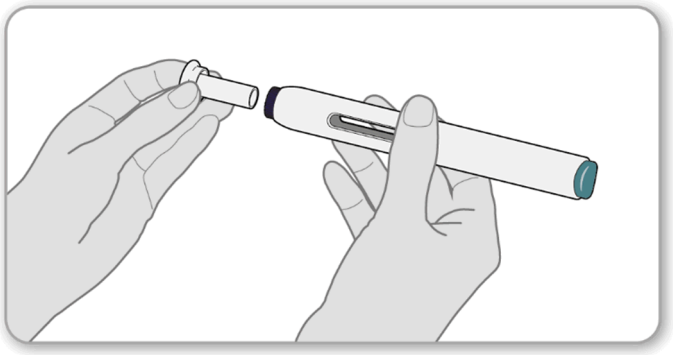
- **Skontrolujte** liek v pere cez priehľadné kontrolné okienko. Roztok má byť číry alebo slabo opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. To je normálny vzhľad Enbrelu.
- Liek **nepoužívajte**, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak obsahuje iné častice ako tie, ktoré sú opísané vyššie. Ak vás znepokojuje vzhľad lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám pomoholi.
- **Poznámka:** V okienku môžete vidieť vzduchovú bublinu. To je normálne.

Krok 4 Výber a očistenie miesta injekcie



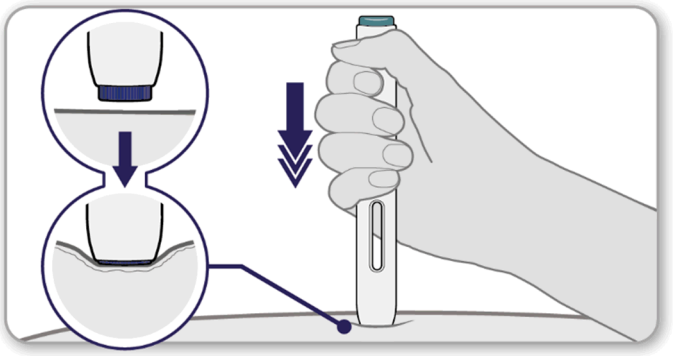
- Miesto injekcie **si zvoľte** v strede prednej hornej časti stehien alebo v oblasti brucha 5 cm od pupka. Vonkajšiu stranu zadnej hornej časti ramien môže používať len opatrovateľ.
- **Každá** injekcia sa musí podať najmenej 3 cm od miesta podania poslednej injekcie. Injekciu **nepodávajte** do citlivej, pomliaždenej alebo stvrdnutej kože. Vyhnite sa jazvám alebo striám. Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akejkoľvek vyvýšenej, zhrubnutej, červenej alebo šupinatej kože.
- Miesto injekcie **očistite** mydlom a vodou alebo alkoholovým tampónom, ak vám to vyhovuje.
- Miesto **nechajte** vyschnúť. **Nedotýkajte sa** očisteného miesta injekcie, neovievajte ho ani naň nefúkajte.

Krok 5 Odstránenie uzáveru ihly



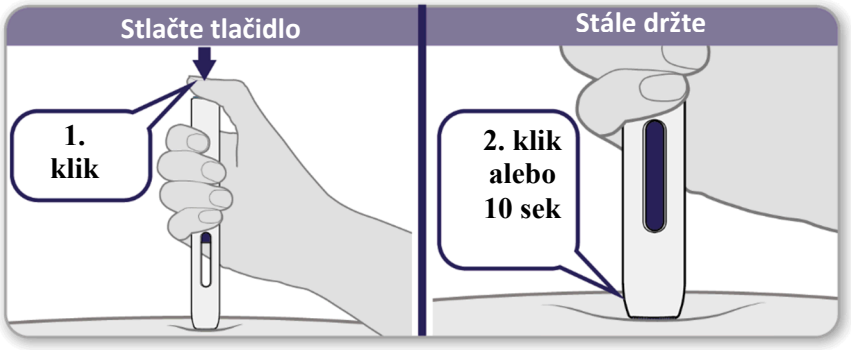
- **Odstráňte** biely uzáver ihly tak, že ho stiahnete priamym pohybom. Pri odstraňovaní uzáveru ho **neohýbajte**.
- Uzáver po odstránení znovu **nenasadzujte**.
- Po odstránení uzáveru uvidíte purpurový ochranný štít ihly mierne vyčnievajúci z konca pera. Prstami ani palcom **netlačte** na koncový ochranný štít ihly.
- Ak pero spadlo bez uzáveru ihly, **nepoužívajte** ho.
  Poznámka: Na špičke ihly si môžete všimnúť kvapku kvapaliny. To je normálne.

Krok 6 Zatlačenie pera pevne oproti koži



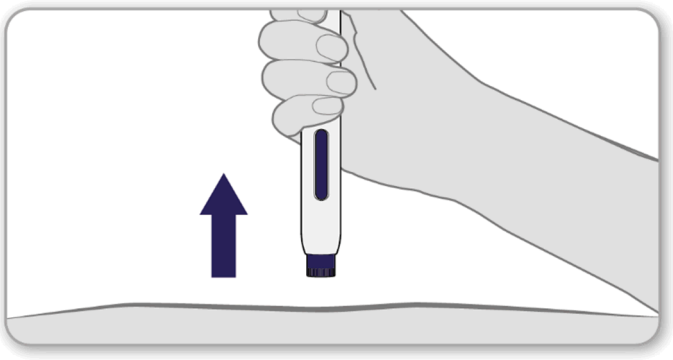
- **Pritlačte** otvorený koniec svojho pera pevne oproti koži pod uhlom 90 stupňov tak, aby bol purpurový ochranný štít ihly zatlačený úplne do vnútra pera.
  Poznámka: Zelené tlačidlo budete môcť stlačiť, len keď bude štít ihly zatlačený úplne vo vnútri pera.
  Stlačením alebo natiahnutím kože pred podaním injekcie môže miesto podania injekcie spevnieť, čím sa uľahčí stlačenie injekčného tlačidla.

Krok 7 Podávanie injekcie



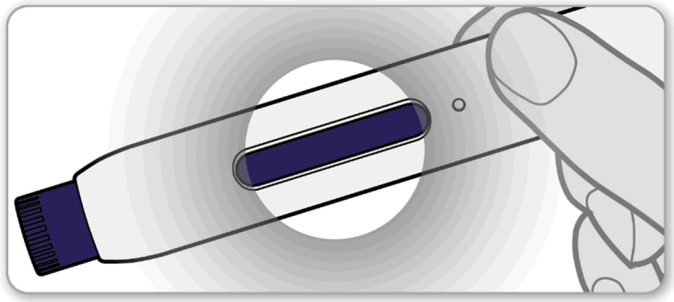
- **Zatlačte** zelené tlačidlo úplne nadol a budete počuť **„klik“.** Klik znamená, že sa začalo podávanie injekcie.
- Pero **stále držte** pevne oproti koži, až kým nebudete počuť **druhý „klik“** alebo kým neuplynie 10 sekúnd od prvého kliknutia (podľa toho, čo nastane ako prvé).
  Poznámka: Ak nedokážete začať podávať injekciu podľa opisu, zatlačte pero pevnejšie oproti svojej koži a potom znova stlačte zelené tlačidlo.

Krok 8 Zdvihnutie pera od kože



- **Odstráňte** svoje pero z kože tak, že ho zdvihnete priamo nahor od miesta podania injekcie.
- Purpurový ochranný štít ihly sa automaticky vysunie, aby prekryl ihlu.

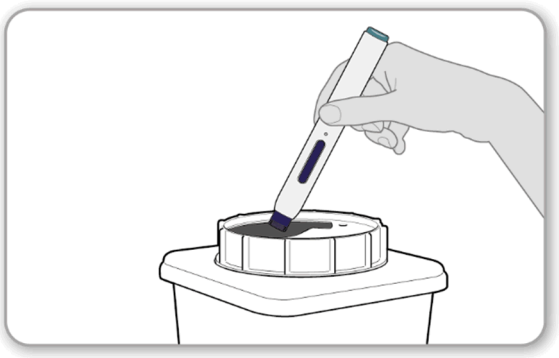
Krok 9 Kontrola kontrolného okienka



- **Skontrolujte** kontrolné okienko pera. Musí byť úplne purpurové.
- Ak okienko nie je purpurové, možno ste nedostali celú dávku. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám pomoholi. **Nepokúšajte sa** pero znovu použiť. **Nepokúšajte sa** použiť iné pero.

- Ak si všimnete v mieste podania krv, pritlačte na miesto podania injekcie vatu alebo gázu na 10 sekúnd. Miesto podania injekcie **netrite**.
  Poznámka: Injekčné tlačidlo môže ostať zatlačené dovnútra. Je to normálne.

Krok 10 Likvidácia



- **Zlikvidujte** použité pero podľa pokynov svojho lekára alebo zdravotnej sestry. **Nepokúšajte sa** znovu nasadiť na pero uzáver.
- **Netlačte** na koniec ochranného štítu ihly. Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

--Koniec pokynov na použitie—

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 10 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre Vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 7 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý súvisí s ochorením dieťaťa, o ktoré sa staráte.

Enbrel sa predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
    - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov
    - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov
- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na (alebo nemôžu používať) fototerapiu alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak je dieťa vo vašej starostlivosti alergické na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak má dieťa alergické reakcie, akými sú pocit zovretia

hrudníka, dýchavica – "pískanie", závraty alebo vyrážka, nepodávajte ďalšie injekcie Enbrelu a okamžite sa kontaktujte s vaším lekárom.
- ak dieťa má alebo je ohrozené rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak má dieťa akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, Enbrel viac nepodávajte a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Latex:** Gumená špička striekačky je vyrobená z latexu (suchej prírodnej gumy). Ak so striekačkou bude zaobchádzať osoba so známou alebo možnou precitlivenosťou (alergiou) na latex, alebo ak sa takejto osobe bude podávať Enbrel, pred použitím Enbrelu sa obráťte na svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Keď sa u dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa dieťa chystá na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu dieťaťa Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak malo dieťa v minulosti opakované infekcie alebo trpí diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vášho dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, čo dieťa prestalo používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje vášmu dieťaťu príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či dieťa niekedy malo tuberkulózu alebo či bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vaše dieťa má alebo v minulosti malo hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako sa u vášho dieťaťa začne liečba Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak má dieťa hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak má dieťa akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď má dieťa sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal očného nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak malo dieťa v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak má dieťa alebo niekedy malo lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostalo Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).

U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.

- **Kiahne:** Ak je dieťa vystavené nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak dieťa malo v minulosti problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak dieťa vo vašej starostlivosti má Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte vášmu lekárovi, že dieťa má cukrovku alebo užíva lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či dieťa potrebuje menej antidiabetických liekov, pokiaľ používa Enbrel.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Skôr než dostane dieťa akúkoľvek vakcínu, poraďte sa s lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz dieťa užíva alebo v poslednej dobe užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré nepredpísal lekár dieťaťa, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Dieťa nemá používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Enbrel

Použitie u detí a dospievajúcich

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vhodná dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Lekár vám poskytne podrobný návod na prípravu a odmeranie primeranej dávky pre dieťa.

10 mg injekčná liekovka je určená pre deti, ktorým sa predpisuje dávka 10 mg alebo menej. Každá injekčná liekovka sa má použiť iba pre jednu dávku pre jedného pacienta a zvyšok roztoku sa má zlikvidovať.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom alebo nápojmi alebo bez nich.

Prášok sa musí pred použitím rozpustiť. **Podrobné pokyny na prípravu a podanie Enbrelu sa nachádzajú v časti 7. „Pokyny na použitie“**. Roztok Enbrelu nemiešajte so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ sa ďalšia dávka nemá podať nasledujúci deň, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklé dni. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň podania nasledujúcej injekcie, nepodávajte dieťaťu dvojnásobnú dávku (2 dávky v ten istý deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane dieťaťu čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte dieťaťu viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak, ak má dieťa ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov, on/ona môže mať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.
- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- Príznaky **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miestavýskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev** ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte s dieťaťom pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovaťmenej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice - „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)**:** karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Pred prípravou roztoku Enbrelu môžete Enbrel uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).
Tento dátum exspirácie nesmie prekročiť dátum exspirácie uvedený na vonkajšom obale.

Po príprave roztoku Enbrelu sa odporúča okamžité použitie. Avšak, roztok sa môže použiť po dobu 6 hodín, keď je uchovávaný pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častice. Roztok musí byť číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá injekčná liekovka Enbrelu 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie obsahuje 10 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú:
Prášok: manitol (E421), sacharóza a trometamol.
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie sa dodáva ako biely prášok s rozpúšťadlom na prípravu injekčného roztoku (prášok na injekciu). Každé balenie obsahuje 4 injekčné liekovky na jednu dávku, 4 naplnené injekčné striekačky s vodou na injekciu, 4 ihly, 4 adaptéry na injekčnú liekovku a 8 alkoholových tampónov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
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

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

7. Pokyny na použitie

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

a. Úvod
b. Príprava na podanie injekcie
c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu
d. Pridanie rozpúšťadla
e. Natiahnutie roztoku Enbrelu z injekčnej liekovky
f. Nasadenie ihly na striekačku
g. Výber miesta vpichu injekcie
h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku Enbrelu
i. Likvidácia odpadového materiálu

a. Úvod

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si pripraviť a podať injekciu Enbrelu. Čítajte, prosím, tieto pokyny pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Detský lekár alebo zdravotná sestra dieťaťa vás naučia techniku podávania injekcie a množstvo, ktoré sa má podať dieťaťu. Nepokúšajte sa podať injekciu dieťaťu predtým, ako si budete istý, že rozumiete tomu, ako pripraviť a podať injekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke alebo injekčnej liekovke s iným liekom. Pozri časť 5 pre pokyny na uchovávanie Enbrelu.

b. Príprava na podanie injekcie

- Dôkladne si umyte ruky.
- Vyberte si čistú, dobre osvetlenú a rovnú pracovnú plochu.
- Balenie s dávkou by malo obsahovať nižšie uvedené zložky (ak nie, nepoužite ho a konzultujte s lekárnikom). Používajte iba zložky, ktoré sú tu uvedené. **NEPOUŽITE** žiadnu inú injekčnú striekačku.
-

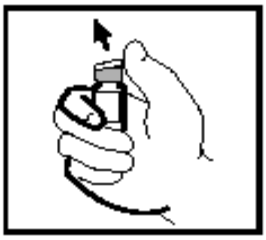
1 injekčná liekovka Enbrelu
1 naplnená injekčná striekačka obsahujúca číre bezfarebné rozpúšťadlo (voda na injekcie)
1 Ihla
1 Adaptér na injekčnú liekovku
2 Dezinfekčné alkoholové tampóny

- Skontrolujte čas použiteľnosti lieku na štítku injekčnej liekovky a injekčnej striekačky. Po uplynutí mesiaca a roku uvedených na obale sa nesmú použiť.

c. Príprava dávky Enbrelu na injekciu

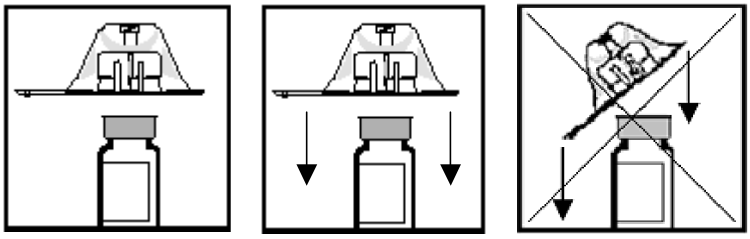
- Vyberte injekčnú liekovku Enbrelu z balenia s dávkou.
- Odstráňte plastový kryt z liekovky Enbrelu (pozri Obrázok 1). **NEODSTRAŇUJTE** sivú zátku ani hliníkový prstenec okolo hornej časti liekovky.

Obrázok 1



- Použite nový dezinfekčný alkoholový tampón na očistenie sivej zátky injekčnej liekovky Enbrelu. Po očistení sa zátky nedotýkajte rukami, ani nedovoľte, aby sa dotkla iného povrchu.
- Umiestnite liekovku nastojato na čistý, rovný povrch.
- Odstráňte papierovú podložku z balenia adaptéra liekovky.
- Položte adaptér liekovky, stále ešte v plastovom obale, na hornú časť liekovky Enbrelu tak, aby hrot adaptéru liekovky smeroval do stredu zvýšeného kruhu na hornej časti zátky liekovky (pozri Obrázok 2).
- Jednou rukou držte liekovku pevne na pracovnej ploche. Druhou rukou **STLAČTE PRIAMO DOLE** na obal adaptéru až pocítite, ako hrot adaptéru preniká zátkou liekovky a **POCÍTITE A POČUJETE, ŽE KRAJ ADAPTÉRA ZAPADOL NA PRÍSLUŠNÉ MIESTO** (pozri Obrázok 4). **NETLAČTE** adaptér dole pod akýmkoľvek uhlom (pozri Obrázok 3). Je dôležité, aby hrot adaptéru úplne prenikol zátkou liekovky.

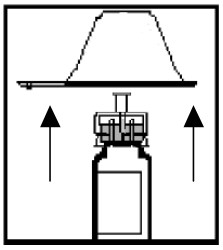
Obrázok 2 Obrázok 3 Obrázok 4



SPRÁVNE **NESPRÁVNE**

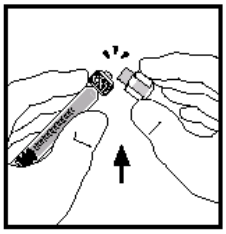
- Jednou rukou držte liekovku, druhou odstráňte plastový obal z adaptéru liekovky (pozri Obrázok 5).

Obrázok 5



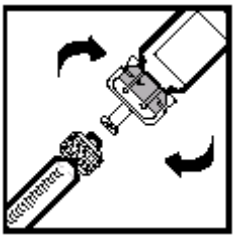
- Odstráňte ochranný kryt zo špičky injekčnej striekačky odlomením bielej krytky v mieste perforácie. Urobte to držaním prstenca bieleho krytu jednou rukou a pevným uchopením konca bieleho krytu druhou rukou a ich striedavým ohýbaním dole a hore až do jeho odlomenia (pozri Obrázok 6). **NEODSTRAŇUJTE biely prstenec, ktorý ostane na injekčnej striekačke.**

Obrázok 6



- Nepoužívajte striekačku, ktorá už mala odlomenú perforáciu medzi špičkou a prstencom. Začnite odznova s novým balením lieku.
- Uchopte sklenenú časť striekačky (nie biely okraj) do jednej ruky a adaptér liekovky (nie liekovku) do druhej ruky. Pripojte striekačku ku adaptéru liekovky nasadením hrotu na otvor a otočením v smere hodinových ručičiek, kým nie je spojenie úplne zabezpečené (pozri Obrázok 7)

Obrázok 7

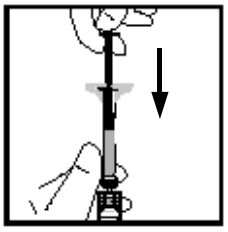


d. Pridanie rozpúšťadla

- Držte liekovku v zvislej polohe na pracovnom povrchu, VEĽMI POMALY zatláčajte piest dovnútra, až kým nie je všetko rozpúšťadlo v liekovke. Takto znížite tvorbu peny (veľa bublín) (pozri Obrázok 8).

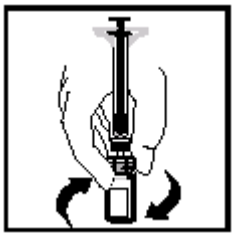
- Po pridaní rozpúšťadla k Enbrelu sa môže piest sám pohnúť nahor. Je to v dôsledku tlaku vzduchu a netreba sa preto znepokojovať.

Obrázok 8



- Kým je striekačka stále pripojená, jemne niekoľkokrát krúživo pohybujte liekovkou, aby sa rozpustil prášok (pozri Obrázok 9). S injekčnou liekovkou **NETRASTE**. Počkajte, kým sa všetok prášok rozpustí (obyčajne menej ako 10 minút). Roztok má byť číry a bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý, bez hrudiek, vločiek alebo čiastočiek. V liekovke môže zostať trochu bielej peny – je to normálne. **NEPOUŽÍVAJTE** Enbrel, ak nie je v priebehu 10 minút rozpustený všetok prášok v liekovke. Začnite opäť od začiatku s novým balením lieku.

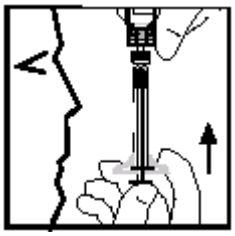
Obrázok 9



e. Natiahnutie roztoku Enbrelu z injekčnej liekovky

- Váš lekár alebo zdravotná sestra vás poučia o správnom množstve roztoku, ktoré sa musí natiahnuť z liekovky. Pokiaľ vám lekár nedal tieto pokyny, prosím, kontaktujte ho.
- So striekačkou ešte stále spojenou ku liekovke a adaptéru liekovky, držte liekovku hore dnom vo výške očí. Zatlačte piest úplne do striekačky (pozri Obrázok 10).

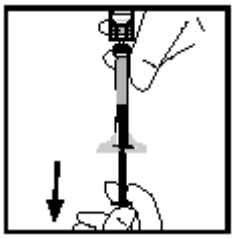
Obrázok 10



- Potom pomaly ťahajte piest naspäť, aby ste natiahli roztok do injekčnej striekačky (pozri Obrázok 11). Do injekčnej striekačky natiahnite iba časť roztoku podľa pokynov detského

lekára. Po natiahnutí Enbrelu z liekovky môže byť v striekačke malé množstvo vzduchu. Neznepokojujte sa tým, odstránite ho v nasledujúcom kroku.

Obrázok 11



- S liekovkou držanou hore dnom odskrutkujte striekačku z adaptéra liekovky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek (pozri Obrázok 12).

Obrázok 12

- Položte naplnenú injekčnú striekačku na čistú rovnú pracovnú plochu. Uistite sa, že hrot sa ničoho nedotýka. Dajte pozor, aby ste nezatlačili piest.

f. Nasadenie ihly na striekačku

- Ihla je zabalená v plastovom obale, aby sa zachovala sterilita.
- Pri otváraní plastového obalu uchopte jeho krátky široký koniec do jednej ruky. Druhou rukou chyťte jeho dlhšiu časť.
- Ohýbaním širšieho konca hore a dole odlomte poistku (pozri Obrázok 13).

Obrázok 13

- Po odlomení poistky odstráňte krátky široký koniec plastového obalu.
- Ihla zostane v dlhšej časti obalu.
- Držte obal s ihlou v jednej ruke, druhou rukou uchopte striekačku a vložte jej hrot do otvoru ihly.

- Pripojte striekačku k ihle otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je úplne zabezpečená (pozri Obrázok 14).

Obrázok 14

- Opatrne odstráňte kryt ihly jeho pevným priamym vytiahnutím z injekčnej striekačky tak, aby ste sa nedotkli ihly, alebo aby ste sa nedotkli ihlou nejakých iných povrchov (pozri Obrázok 15). Dajte pozor, aby ste nepoškodili ihlu ohnutím alebo pokrivením krytu pri jeho odstraňovaní.

Obrázok 15

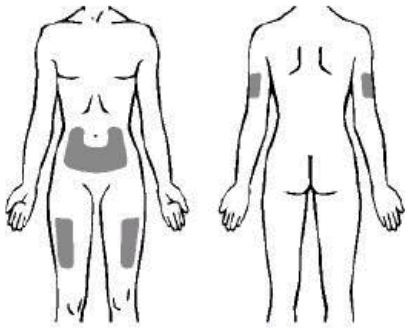
- Držte striekačku ihlou smerom hore. Vytlačte vzduchové bubliny pomalým stláčaním piestu, až kým nie je všetok vzduch odstránený (pozri Obrázok 16).

Obrázok 16

g. Výber miesta vpichu injekcie

- Tri odporúčané miesta vpichu pre Enbrel zahŕňajú: (1) predná časť strednej oblasti stehien; (2) brucho (okrem oblasti 5 cm okolo pupka); a (3) zadná horná časť ramena (pozri Obrázok 17). Ak si Enbrel podávate sami, nemali by ste používať zadnú hornú časť ramena.

Obrázok 17

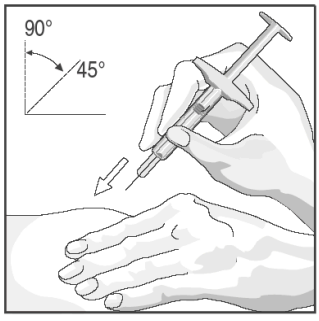


- Pre každú novú injekciu má byť použité iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža bolestivá, pomliaždená, začervenaná alebo tvrdá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami. (Môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie.)
- Ak má dieťa psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do akýchkoľvek zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných fľakov („psoriatické kožné lézie“).

h. Príprava miesta vpichu injekcie a podanie roztoku Enbrelu

- Pretrite krúživým pohybom s novým dezinfekčným alkoholovým tampónom miesto vpichu, kam má byť injekčne podaný Enbrel. **NEDOTÝKAJTE** sa už tejto oblasti pred podaním injekcie.
- Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou ju chyťte medzi palec a ostatné prsty a držte pevne. S druhou rukou držte striekačku ako ceruzku.
- Rýchlym, krátkym pohybom vpichnite celú ihlu do uchopenej oblasti kože pod uhlom medzi 45° a 90° (pozri Obrázok 18). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý bude dieťaťu najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevpichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 18



- Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržte striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste **pomaly** a plynulo injikovali celý roztok (pozri Obrázok 19).

Obrázok 19

- Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože, aby ste ju držali pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá.
- Na 10 sekúnd pritlačte vatový tampón na miesto injekcie. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **Nemasírujte** si miesto vpichu. Miesto môžete, ale nemusíte obviazať.

i. Likvidácia odpadového materiálu

- Injekčná striekačka a ihly sa nemajú **NIKDY** znovu používať. Ihly a striekačky odstráňte podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek otázky, prosím, porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ktorí sú s Enbrelom oboznámení.

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu, o ktoré sa staráte. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 6 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie (pozri „Pokyny na použitie“)

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel použiť pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:

- Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov

- Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov

- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná

- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte závažnú infekciu krvi nazývanú sepsa alebo ste ohrozený jej rozvojom. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický zákrok:** Keď sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok alebo sa u vás rozvíja nová infekcia, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak vy alebo dieťa máte akýkoľvek príznak alebo symptóm ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť.

Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.

- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Enbrel.

Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie, ako je priemer.

Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel, môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).

U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.

U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.

- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Latex:** Kryt ihly je vyrobený z latexu (suchej prírodnej gumy) Kontaktujte lekára pred použitím Enbrelu, ak bude s krytom ihly manipulovať alebo sa bude Enbrel podávať osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte svojmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár sa môže rozhodnúť o tom, či vy alebo dieťa nepotrebujete počas užívania Enbrelu užívať menej lieku proti cukrovke.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína, sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Predtým ako sa dieťa zaočkuje akoukoľvek očkovacou látkou, to, prosím, prediskutujte s detským lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednej dobe užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas gravidity používať, len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Enbrel obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Náplň do dávkovacieho zariadenia je dostupná v silách 25 mg dávka a 50 mg dávka.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a častosť podávania u detí a dospievajúcich bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu Enbrelu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na stav dieťaťa , váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie injekcie Enbrelu sa nachádzajú v „Pokynoch na použitie“. Roztok Enbrelu sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, možno budete vy alebo dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- **Príznaky zhubných nádorových ochorení:** Zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev**, ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (začínajúca alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice – „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Náplň do dávkovacieho zariadenia uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí náplne do dávkovacieho zariadenia z chladničky počkajte približne 15 – 30 minút, aby roztok Enbrelu v náplni do dávkovacieho zariadenia dosiahol izbovú teplotu. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Náplň do dávkovacieho zariadenia sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jednorazového obdobia do 4 týždňov chránená pred svetlom a potom sa už nemá vrátiť späť do chladničky. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel náplň do dávkovacieho zariadenia vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako 4 týždne po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez kontrolné okienko skontrolujte roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia. Roztok má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pre Enbrel normálny. Roztok nepoužívajte, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje 0,5 ml roztoku, čím poskytuje 25 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel sa dodáva ako injekčný roztok pripravený na použitie v náplni do dávkovacieho zariadenia. Táto náplň do dávkovacieho zariadenia sa má používať s pomôckou SMARTCLIC. Pomôcka sa dodáva samostatne. Roztok je číry až opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

Enbrel 25 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Škatuľka obsahuje 4, 8 alebo 24 náplní do dávkovacieho zariadenia a 8, 16 alebo 48 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (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

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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Pokyny na použitie
Enbrel
(etanercept)
25 mg/0,5 ml
Len na subkutánnu injekciu

Dôležité informácie

- Tieto pokyny na použitie si uschovajte. Obsahujú krok za krokom postup, ako pripraviť a podať injekciu.
- Enbrel používajte len potom, ako si prečítate a porozumiete týmto pokynom na použitie.
- Enbrel používajte len potom, ako vás lekár alebo zdravotná sestrazaškolí.
- Náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje len jednu dávku Enbrelu a musíte ju používať len so svojou pomôckou SMARTCLIC.
- Ďalej v týchto pokynoch na použitie sa náplň do dávkovacieho zariadenia bude označovať ako „náplň“ a pomôcka SMARTCLIC sa bude označovať ako „pomôcka“.
- Ak svoju pomôcku používate po prvýkrát, uistite sa, že ju pripravíte podľa pokynov, ktoré sú uvedené v samostatnom návode na používanie. Pomôcka sa nebude dať používať, kým nedokončíte jej prípravu.
- **Nepokúšajte sa** používať náplne s akoukoľvek inou pomôckou.
- **Nepoužívajte** náplne alebo pomôcku spoločne s inou osobou.
- **Netraste** náplňou alebo pomôckou obsahujúcou náplň.
- **Nepoužívajte opakovane** náplň, keď sa odstránil kryt ihly.
- Zabráňte rozliatiu kvapaliny na náplne alebo pomôcku. Náplne alebo pomôcku nikdy neoplachujte vodou ani ich do vody neponárajte.
- Prístupové menu, používanie tréningovej náplne, pokročilé používanie a správy, ako riešiť poruchy, si pozrite v ďalšom návode na používanie pomôcky.

Uchovávanie

- Náplne uchovávajte v chladničke pri teplote 2 ºC až 8 ºC. Náplne **neuchovávajte** v mrazničke. Náplne **neuchovávajte** v pomôcke.
- Náplne uchovávajte až do ich použitia v pôvodnej škatuľke na ochranu pred priamym slnečným svetlom.
- Náplne môžete uchovávať pri izbovej teplote do 25 ºC maximálne 4 týždne. Potom ako nadobudli izbovú teplotu, ich **nedávajte späť** do chladničky.
- Náplne a pomôcku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí a dospievajúcich.
- To, ako uchovávať a čistiť pomôcku, si pozrite v návode na používanie pomôcky.

Položky, ktoré potrebujete

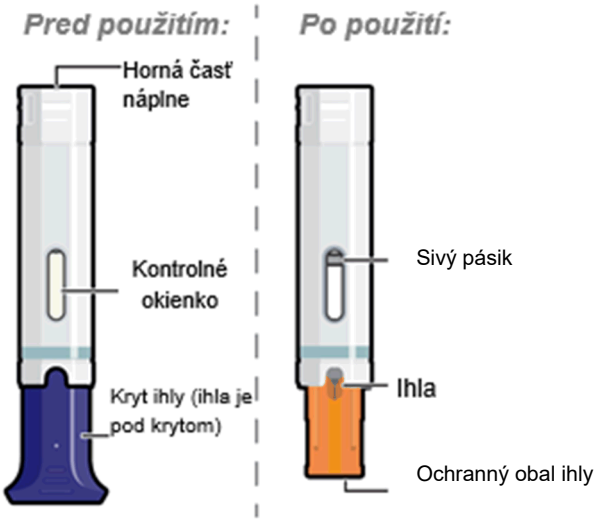
- **Prichystajte** si nasledujúce položky na čistý rovný povrch:
  - Enbrel škatuľku obsahujúcu náplne
  - vašu pomôcku SMARTCLIC
  - alkoholové tampóny
  - čisté vatové tampóny alebo gázu (nie sú súčasťou balenia)
  - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (nie je súčasťou balenia).

- Náplň **nepoužívajte**, ak škatuľka spadla alebo je poškodená.
  Poznámka: Ak nemáte všetko, čo potrebujete, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry.

Vaša pomôcka:

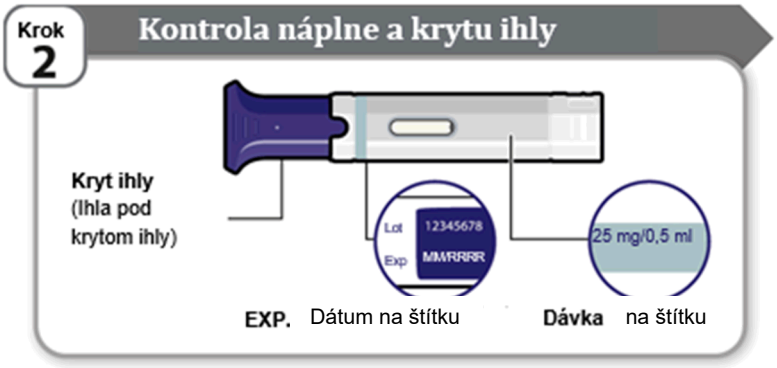
Viac informácií si pozrite v návode na používanie.

Vaša náplň:



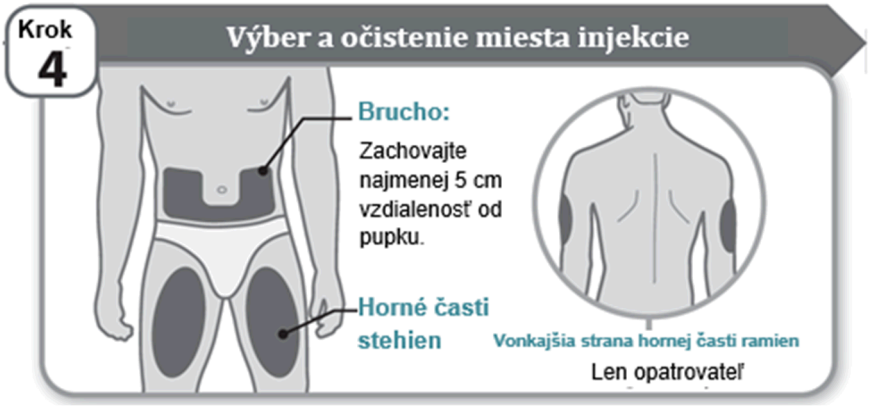
Prípravné kroky

- **Vyberte** 1 náplň z podložky vo vnútri škatuľky.
- Škatuľku s podložkou s nepoužitými náplňami **vložte** späť do chladničky.
- **Umyte** a utrite si ruky.
- Na komfortnejšie podanie injekcie nechajte náplň pri izbovej teplote približne **15 – 30 minút** mimo priameho slnečného svetla.
  Nepoužívajte žiadne iné spôsoby na zahriatie náplne.



- **Skontrolujte** dátum exspirácie a dávku lieku vytlačené na štítku. **Nepoužívajte** po uplynutí dátumu exspirácie alebo ak to nie je dávka, ktorú máte predpísanú.
- **Skontrolujte** svoju náplň, **nepoužívajte** ju, ak:
  - spadla, aj keď nevyzerá byť poškodená
  - je poškodená
  - je uvoľnený kryt ihly
  - bola zmrazená alebo vystavená teplu
  - bola pri izbovej teplote dlhšie ako 4 týždne
  - vrátila sa do chladničky potom, ako nadobudla izbovú teplotu.
- **Neodstraňujte** kryt ihly, kým k tomu nedostanete pokyn.

- **Skontrolujte** liek cez kontrolné okienko. Má byť číry alebo slabo opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priehľadné bielkovinové častice, to je normálne.
- Liek **nepoužívajte**, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak obsahuje iné častice ako tie, ktoré sú opísané vyššie.
- Náplňou **netraste**.
  Poznámka: Ak máte akékoľvek otázky o svojom lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.



- **Vždy si zvoľte** oblasť na bruchu, horných častiach stehien alebo vonkajšej strane zadnej hornej časti ramien (len opatrovateľ).
- **Zvoľte** si miesto injekcie najmenej 3 cm od miesta, kde bola podaná predchádzajúca injekcia, a najmenej 5 cm od pupku.
- Injekciu **nepodávajte** do kostnatých oblastí alebo do tých oblastí, kde je koža porušená, pomliaždená, začervenaná, bolestivá (podráždená) alebo stvrdnutá. Vyhnite sa podávaniu injekcie do zjazvených oblastí alebo do oblastí so striami.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
  Poznámka: Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých oblastí kože alebo lézií na koži.
- **Očistite** miesto injekcie poskytnutým alkoholovým tampónom a **nechajte ho vyschnúť**.

- **Očistite** injekčný koniec svojej pomôcky ďalším poskytnutým alkoholovým tampónom.
- Pred podaním injekcie **nechajte** injekčný koniec vyschnúť.

Injekčné kroky

- Náplň pevne **tlačte priamo** cez otvor pre náplň bez toho, aby ste ju otočili, až kým sa už nedá zatlačiť ďalej. Keď sa náplň správne vsunie, pomôcka sa zapne.
- **Skontrolujte,** či je na displeji uvedené 25 mg a či neuplynul dátum exspirácie.
  Poznámka: Pomôcka sa po 90 sekundách nečinnosti vypne. Zatlačte a podržte injekčné tlačidlo, aby sa pomôcka znova zapla.

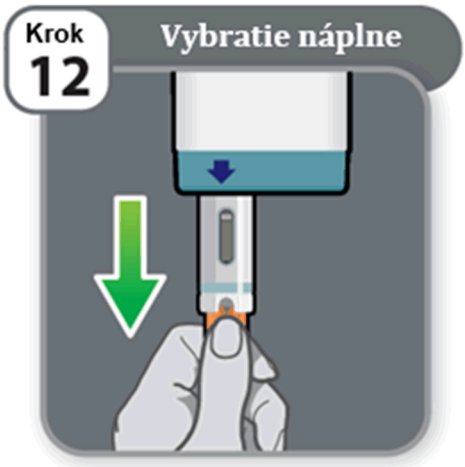
- **Odstráňte** kryt ihly tak, že ho pevne stiahnete smerom dolu.
- Kryt ihly **zahoďte** do vhodnej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- Po odstránení krytu injekciu **podajte** čo najskôr.
- Kryt ihly **nevymieňajte**.
  Varovanie: nezasúvajte prsty do pomôcky potom, ako odstránite kryt ihly, aby ste sa nepichli ihlou.
  Poznámka: na zrušenie podávania injekcie a vysunutie náplne zatlačte tlačidlo Zrušiť/Vysunúť ⊗ na 1 sekundu.

- **Umiestnite** pomôcku tak, aby **modrá šípka** smerovala pod 90-stupňovým uhlom na miesto injekcie.
- **Uistite sa**, že vidíte na displej pomôcky.
- **Nestláčajte** kožu okolo miesta injekcie.
  Varovanie: ak vám pomôcka so vsunutou náplňou padne, náplň vysuňte a zlikvidujte.
  Pozri stranu o riešení problémov v návode na používanie pomôcky.

- Keď sa na displeji objaví pokyn, **zatlačte a držte** injekčné tlačidlo, aby ste si začali podávať injekciu.
  Poznámka: potom ako sa začne podávanie injekcie, môžete injekčné tlačidlo uvoľniť.

- Pomôcku **držte** oproti koži a počkajte, kým sa injekciou podá liek.
- **Sledujte** displej na pomôcke.
- Kým sa nezobrazí príslušný pokyn na displeji, pomôckou **nehýbte, nenakláňajte ju a ani ju neodkladajte**.
  Poznámka: Ak pomôcku odložíte predtým, ako sa zobrazí príslušný pokyn na displeji, **nedávajte ju späť** na miesto injekcie ani si nepodajte ďalšiu dávku. Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- **Nadvihnite a držte** pomôcku nad kožou. Na displeji pomôcky sa zobrazí, že podávanie injekcie sa dokončilo.
- **Čakajte.** Náplň sa čiastočne vysunie z dolnej časti pomôcky. Môže to trvať až 10 sekúnd. V tomto čase **neprekrývajte** spodnú časť pomôcky. **Nestrkajte** prsty do pomôcky, pretože v tomto čase bude ihla nechránená.
- Ak spozorujete kvapku krvi, zatlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie, kým sa krvácanie nezastaví. Miesto **netrite**.



- Potom ako sa náplň čiastočne vysunie, z pomôcky ju rovno **vytiahnite**.
- **Skontrolujte**, či je náplň prázdna a neobsahuje liek tak, že v kontrolnom okienku uvidíte sivý pásik. Ak ho nevidíte, nemuseli ste dostať svoju úplnú dávku. Kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru pre ďalšie odporúčania.
- **Nepoužívajte** náplň opakovane ani ju znovu nezasúvajte do pomôcky.
- Použitú náplň ihneď **vyhoďte** do vhodnej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika a v súlade s miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými zákonmi.

--Koniec pokynov na použitie--

Písomná informácia pre používateľa

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
etanercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá aj kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti liečby, ktoré si máte uvedomiť pred a počas liečby Enbrelom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo dieťaťu, o ktoré sa staráte. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú zoradené do nasledujúcich 6 častí:

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel
3. Ako používať Enbrel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enbrel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie (pozri „Pokyny na použitie“)

1. Čo je Enbrel a na čo sa používa

Enbrel je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Enbrel účinkuje zmiernením zápalu, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Enbrel použiť pri stredne ťažkej až závažnej **reumatoidnej artritíde**, **psoriatickej artritíde**, pri závažnej **axiálnej spondyloartritíde** vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** a pri stredne ťažkej až závažnej **psoriáze** – vo všetkých prípadoch obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri reumatoidnej artritíde sa Enbrel používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Enbrel spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so psoriatickou artritídou s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže Enbrel zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity. U pacientov s mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi (napr. ruky, zápästia a nohy) môže Enbrel spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Enbrel sa taktiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospievajúcich:

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:

- Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov

- Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov

- Artritída spojená s entezitídou u pacientov od 12 rokov, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná

- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Enbrel

Nepoužívajte Enbrel

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti alergický na etanercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom závažnej infekcie krvi nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte akúkoľvek infekciu. Ak si nie ste istý, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Enbrel, obráťte sa na svojho lekára.

- **Alergická reakcia:** Keď sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia, ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac Enbrelu a kontaktujte okamžite svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický zákrok:** Keď sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok alebo sa u vás rozvíja nová infekcia, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo trpíte diabetom alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.
- **Infekcie/sledovanie:** Informujte vášho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo dieťaťa vyvinú symptómy infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite vášmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie potom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Enbrel.
- **Tuberkulóza:** Nakoľko u pacientov liečených Enbrelom boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje príznaky a symptómy tuberkulózy pred začatím liečby Enbrelom. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia symptómy tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte vášmu lekárovi, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu Enbrelom. Liečba Enbrelom môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, mali by ste prerušiť používanie Enbrelu.
- **Hepatitída C:** Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu Enbrelom v prípade, ak sa infekcia zhorší.

- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte lekára, ak vy alebo dieťa máte akýkoľvek príznak alebo symptóm ako perzistentná horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie alebo bledosť. Tieto symptómy môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať vysadenie Enbrelu.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Keď vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo tranzverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba Enbrelom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa Enbrel musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete Enbrel.
  Pacienti s ťažkou reumatoidnou artritídou, ktorí trpia ochorením dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie, ako je priemer.
  Deti a dospelí, ktorí užívajú Enbrel, môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny).
  U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali Enbrel alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako Enbrel, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti.
  U niektorých pacientov užívajúcich Enbrel sa objavila rakovina kože. Povedzte vášmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní Enbrelu, oznámte to lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Latex:** Kryt ihly je vyrobený z latexu (suchej prírodnej gumy) Kontaktujte lekára pred použitím Enbrelu, ak bude s krytom ihly manipulovať alebo sa bude Enbrel podávať osobe so známou alebo možnou hypersenzitivitou (alergiou) na latex.
- **Alkoholová závislosť:** Enbrel sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou na alkohole. Prosím, povedzte vášmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa v minulosti mali problém s nadmerným užívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Enbrel sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy, zriedkavého zápalového ochorenia. Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to vášmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte svojmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár sa môže rozhodnúť o tom, či vy alebo dieťa nepotrebujete počas užívania Enbrelu užívať menej lieku proti cukrovke.

Deti a dospievajúci

Očkovanie: Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Enbrelu. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína, sa nemajú podávať počas užívania Enbrelu. Predtým ako sa dieťa zaočkuje akoukoľvek očkovacou látkou, to, prosím, prediskutujte s detským lekárom.

Vo všeobecnosti sa Enbrel nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov, alebo u detí so psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Enbrel

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednej dobe užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane anakinry, abataceptu alebo sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal lekár, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. Vy alebo dieťa nemáte používať Enbrel s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Enbrel sa má počas gravidity používať, len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Enbrel počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali Enbrel alebo iné podobné lieky (TNF-antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Enbrel počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prospešnosť liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Enbrelom chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Enbrelu počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Enbrel ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Enbrel obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Enbrel

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Enbrelu príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Náplň do dávkovacieho zariadenia je dostupná v silách 25 mg dávka a 50 mg dávka.

Dávkovanie pre dospelých pacientov (vo veku 18 a viac rokov)

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Avšak váš lekár môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Enbrelu.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Enbrel a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Vhodná dávka a častosť podávania u detí a dospievajúcich bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu Enbrelu (10 mg, 25 mg alebo 50 mg).

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo artritíde spojenej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 25 mg) a má sa podávať dvakrát týždenne alebo 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg Enbrelu na kg telesnej hmotnosti (maximálne do 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Enbrel po 12 týždňoch nemá účinok na stav dieťaťa, váš lekár vám môže prikázať, aby ste prestali používať tento liek.

Lekár vám poskytne podrobné pokyny na prípravu a odmeranie primeranej dávky.

Spôsob podávania

Enbrel sa podáva injekčne pod kožu (subkutánnou injekciou).

Enbrel sa môže používať spolu s jedlom a nápojmi alebo bez nich.

Podrobné pokyny na podanie injekcie Enbrelu sa nachádzajú v „Pokynoch na použitie“. Roztok Enbrelu sa nesmie miešať so žiadnym iným liekom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni máte Enbrel používať.

Ak použijete viac Enbrelu, ako máte

Ak ste použili viac Enbrelu, ako máte (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Enbrel

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Enbrel

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa stane čokoľvek z nasledujúceho, nepodávajte viac Enbrel. Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

- Problémy pri prehĺtaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, dlaní alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Avšak ktorýkoľvek z vyššie uvedených symptómov môže indikovať alergickú reakciu na Enbrel, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, možno budete vy alebo dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Príznaky **závažnej infekcie** ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, ťažkosťami pri dýchaní, zimnicou, slabosťou, alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch
- Príznaky **poruchy krvi** ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť
- Príznaky **poruchy nervového systému** ako znecitlivenie alebo brnenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe
- Príznaky **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo ťažkosti pri dýchaní počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, ťažkosti pri dýchaní alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier
- **Príznaky zhubných nádorových ochorení:** Zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto príznaky môže patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži
- Príznaky **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, pocity alebo videnie
- Príznaky lupusu alebo syndrómu podobného lupusu ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava
- Príznaky **zápalu krvných ciev**, ako je bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť fatálne). Ak sa vyskytnú tieto príznaky, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky Enbrelu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):
  infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často; u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.

- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):
  alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).

- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):
  závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych

krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápaly očí; psoriáza (začínajúca alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá); bolesť brucha a kŕče v bruchu, hnačka, úbytok telesnej hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky ťažkostí s črevami).

- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):
  závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a dýchavice – „pískania“); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a príznakmi a symptómami podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (symptómy môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k mnohým pľuzgierom a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí): zlyhanie kostnej drene produkovať kľúčové krvinky.

- **Neznáme** (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov): karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži; nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída), zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a kožná vyrážka sprevádzaná slabosťou).

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enbrel

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Náplň do dávkovacieho zariadenia uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí náplne do dávkovacieho zariadenia z chladničky počkajte približne 15 – 30 minút, aby roztok Enbrelu v náplni do dávkovacieho zariadenia dosiahol izbovú teplotu. Nezohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Potom sa odporúča jeho okamžité použitie.

Náplň do dávkovacieho zariadenia sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jednorazového obdobia do 4 týždňov chránená pred svetlom a potom sa už nemá vrátiť späť do chladničky. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Enbrel náplň do dávkovacieho zariadenia vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Enbrel zlikvidovať (nie viac ako 4 týždne po vybratí z chladničky).

Pohľadom cez kontrolné okienko skontrolujte roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia. Roztok má byť číry alebo mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je pre Enbrel normálny. Roztok nepoužívajte, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, potom kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enbrel obsahuje

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Liečivo Enbrelu je etanercept. Každá náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje 1,0 ml roztoku, čím poskytuje 50 mg etanerceptu.

Ďalšie zložky sú: sacharóza, chlorid sodný, hydrochlorid L-arginínu, monobázický dihydrát fosfátu sodného, dibázický dihydrát fosfátu sodného a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enbrel a obsah balenia

Enbrel sa dodáva ako injekčný roztok pripravený na použitie v náplni do dávkovacieho zariadenia. Táto náplň do dávkovacieho zariadenia sa má používať s pomôckou SMARTCLIC. Pomôcka sa dodáva samostatne. Roztok je číry až opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý.

Enbrel 50 mg injekčný roztok v náplni do dávkovacieho zariadenia
Škatuľka obsahuje 2, 4 alebo 12 náplní do dávkovacieho zariadenia a 4, 8 alebo 24 alkoholových tampónov. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL*, Pfizer, podružnica za* svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu

Pokyny na použitie
Enbrel
(etanercept)
50 mg/1 ml
Len na subkutánnu injekciu

Dôležité informácie

- Tieto pokyny na použitie si uschovajte. Obsahujú krok za krokom postup, ako pripraviť a podať injekciu.
- Enbrel používajte len potom, ako si prečítate a porozumiete týmto pokynom na použitie.
- Enbrel používajte len potom, ako vás lekár alebo zdravotná sestra zaškolí.
- Náplň do dávkovacieho zariadenia obsahuje len jednu dávku Enbrelu a musíte ju používať len so svojou pomôckou SMARTCLIC.
- Ďalej v týchto pokynoch na použitie sa náplň do dávkovacieho zariadenia bude označovať ako „náplň“ a pomôcka SMARTCLIC sa bude označovať ako „pomôcka“.
- Ak svoju pomôcku používate po prvýkrát, uistite sa, že ju pripravíte podľa pokynov, ktoré sú uvedené v samostatnom návode na používanie. Pomôcka sa nebude dať používať, kým nedokončíte jej prípravu.
- **Nepokúšajte sa** používať náplne s akoukoľvek inou pomôckou.
- **Nepoužívajte** náplne alebo pomôcku spoločne s inou osobou.
- **Netraste** náplňou alebo pomôckou obsahujúcou náplň.
- **Nepoužívajte opakovane** náplň, keď sa odstránil kryt ihly.
- Zabráňte rozliatiu kvapaliny na náplne alebo pomôcku. Náplne alebo pomôcku nikdy neoplachujte vodou ani ich do vody neponárajte.
- Prístupové menu, používanie tréningovej náplne, pokročilé používanie a správy, ako riešiť poruchy, si pozrite v ďalšom návode na používanie pomôcky.

Uchovávanie

- Náplne uchovávajte v chladničke pri teplote 2 ºC až 8 ºC. Náplne **neuchovávajte** v mrazničke. Náplne **neuchovávajte** v pomôcke.
- Náplne uchovávajte až do ich použitia v pôvodnej škatuľke na ochranu pred priamym slnečným svetlom.
- Náplne môžete uchovávať pri izbovej teplote do 25 ºC maximálne 4 týždne. Potom ako nadobudli izbovú teplotu, ich **nedávajte späť** do chladničky.
- Náplne a pomôcku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí a dospievajúcich.
- To, ako uchovávať a čistiť pomôcku, si pozrite v návode na používanie pomôcky.

Položky, ktoré potrebujete

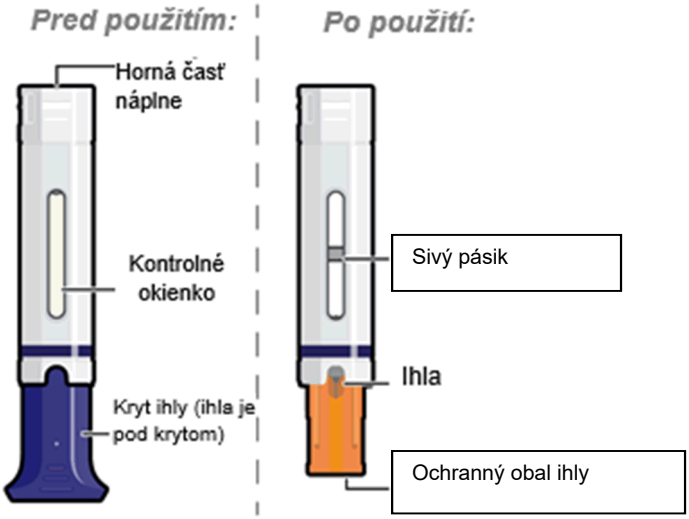
- **Prichystajte** si nasledujúce položky na čistý rovný povrch:
  - Enbrel škatuľku obsahujúcu náplne
  - vašu pomôcku SMARTCLIC
  - alkoholové tampóny
  - čisté vatové tampóny alebo gázu (nie sú súčasťou balenia)
  - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov (nie je súčasťou balenia).

- Náplň **nepoužívajte**, ak škatuľka spadla alebo je poškodená.
  Poznámka: Ak nemáte všetko, čo potrebujete, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry.

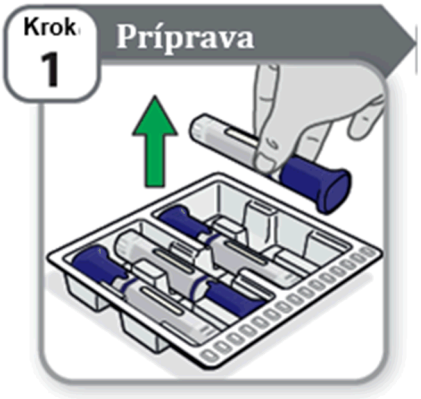
Vaša pomôcka:

Viac informácií si pozrite v návode na používanie.

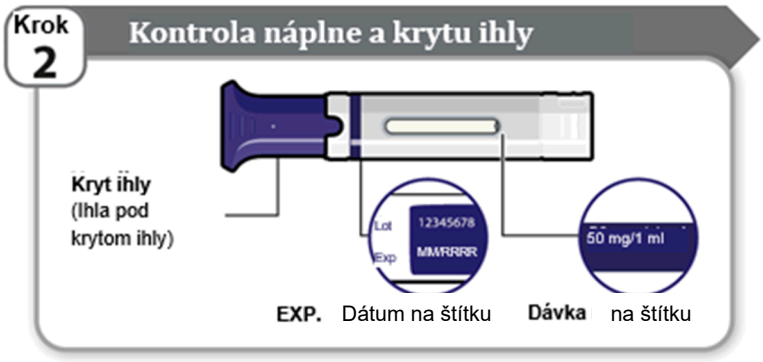
Vaša náplň:



Prípravné kroky

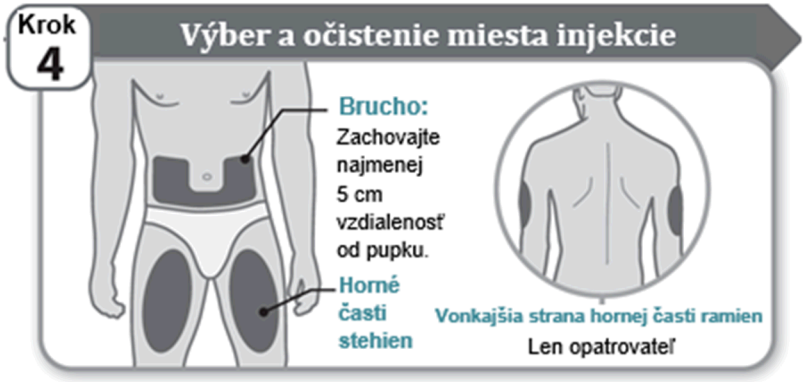


- **Vyberte** 1 náplň z podložky vo vnútri škatuľky.
- Škatuľku s podložkou s nepoužitými náplňami **vložte** späť do chladničky.
- **Umyte** a utrite si ruky.
- Na komfortnejšie podanie injekcie nechajte náplň pri izbovej teplote približne **15 – 30 minút** mimo priameho slnečného svetla.
  Nepoužívajte žiadne iné spôsoby na zahriatie náplne.



- **Skontrolujte** dátum exspirácie a dávku lieku vytlačené na štítku. **Nepoužívajte** po uplynutí dátumu exspirácie alebo ak to nie je dávka, ktorú máte predpísanú.
- **Skontrolujte** svoju náplň, **nepoužívajte** ju, ak:
  - spadla, aj keď nevyzerá byť poškodená
  - je poškodená
  - je uvoľnený kryt ihly
  - bola zmrazená alebo vystavená teplu
  - bola pri izbovej teplote dlhšie ako 4 týždne
  - vrátila sa do chladničky potom, ako nadobudla izbovú teplotu.
- **Neodstraňujte** kryt ihly, kým k tomu nedostanete pokyn.

- **Skontrolujte** liek cez kontrolné okienko. Má byť číry alebo slabo opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priehľadné bielkovinové častice, to je normálne.
- Liek **nepoužívajte**, ak je inak zafarbený, zakalený alebo ak obsahuje iné častice ako tie, ktoré sú opísané vyššie.
- Náplňou **netraste**.
  Poznámka: Ak máte akékoľvek otázky o svojom lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.



- **Vždy si zvoľte** oblasť na bruchu, horných častiach stehien alebo vonkajšej strane zadnej hornej časti ramien (len opatrovateľ).
- **Zvoľte** si miesto injekcie najmenej 3 cm od miesta, kde bola podaná predchádzajúca injekcia, a najmenej 5 cm od pupku.
- Injekciu **nepodávajte** do kostnatých oblastí alebo do tých oblastí, kde je koža porušená, pomliaždená, začervenaná, bolestivá (podráždená) alebo stvrdnutá. Vyhnite sa podávaniu injekcie do zjazvených oblastí alebo do oblastí so striami.
- Injekciu **nepodávajte** cez odev.
  Poznámka: Ak máte psoriázu, injekciu **nepodávajte** priamo do akýchkoľvek vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých oblastí kože alebo lézií na koži.
- **Očistite** miesto injekcie poskytnutým alkoholovým tampónom a **nechajte ho vyschnúť**.

- **Očistite** injekčný koniec svojej pomôcky ďalším poskytnutým alkoholovým tampónom.
- Pred podaním injekcie **nechajte** injekčný koniec vyschnúť.

Injekčné kroky

- Náplň pevne **tlačte priamo** cez otvor pre náplň bez toho, aby ste ju otočili, až kým sa už nedá zatlačiť ďalej. Keď sa náplň správne vsunie, pomôcka sa zapne.
- **Skontrolujte,** či je na displeji uvedené 50 mg a či neuplynul dátum exspirácie.
  Poznámka: Pomôcka sa po 90 sekundách nečinnosti vypne. Zatlačte a podržte injekčné tlačidlo, aby sa pomôcka znova zapla.

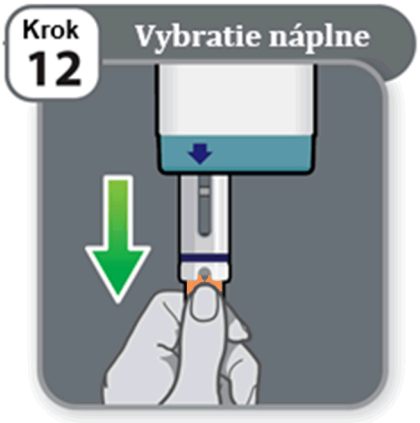
- **Odstráňte** kryt ihly tak, že ho pevne stiahnete smerom dolu.
- Kryt ihly **zahoďte** do vhodnej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- Po odstránení krytu injekciu **podajte** čo najskôr.
- Kryt ihly **nevymieňajte**.
  Varovanie: nezasúvajte prsty do pomôcky potom, ako odstránite kryt ihly, aby ste sa nepichli ihlou.
  Poznámka: na zrušenie podávania injekcie a vysunutie náplne zatlačte tlačidlo Zrušiť/Vysunúť ⊗ na 1 sekundu.

- **Umiestnite** pomôcku tak, aby **modrá šípka** smerovala pod 90-stupňovým uhlom na miesto injekcie.
- **Uistite sa**, že vidíte na displej pomôcky.
- **Nestláčajte** kožu okolo miesta injekcie.
  Varovanie: ak vám pomôcka so vsunutou náplňou padne, náplň vysuňte a zlikvidujte.
  Pozri stranu o riešení problémov v návode na používanie pomôcky.

- Keď sa na displeji objaví pokyn, **zatlačte a držte** injekčné tlačidlo, aby ste si začali podávať injekciu.
  Poznámka: potom ako sa začne podávanie injekcie, môžete injekčné tlačidlo uvoľniť.

- Pomôcku **držte** oproti koži a počkajte, kým sa injekciou podá liek.
- **Sledujte** displej na pomôcke.
- Kým sa nezobrazí príslušný pokyn na displeji, pomôckou **nehýbte, nenakláňajte ju a ani ju neodkladajte**.
  Poznámka: Ak pomôcku odložíte predtým, ako sa zobrazí príslušný pokyn na displeji, **nedávajte ju späť** na miesto injekcie ani si nepodajte ďalšiu dávku. Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- **Nadvihnite a držte** pomôcku nad kožou. Na displeji pomôcky sa zobrazí, že podávanie injekcie sa dokončilo.
- **Čakajte.** Náplň sa čiastočne vysunie z dolnej časti pomôcky. Môže to trvať až 10 sekúnd. V tomto čase **neprekrývajte** spodnú časť pomôcky. **Nestrkajte** prsty do pomôcky, pretože v tomto čase bude ihla nechránená.
- Ak spozorujete kvapku krvi, zatlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie, kým sa krvácanie nezastaví. Miesto **netrite**.



- Potom ako sa náplň čiastočne vysunie, z pomôcky ju rovno **vytiahnite**.
- **Skontrolujte**, či je náplň prázdna a neobsahuje liek tak, že v kontrolnom okienku uvidíte sivý pásik. Ak ho nevidíte, nemuseli ste dostať svoju úplnú dávku. Kontaktujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru pre ďalšie odporúčania.
- **Nepoužívajte** náplň opakovane ani ju znovu nezasúvajte do pomôcky.
- Použitú náplň ihneď **vyhoďte** do vhodnej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov podľa pokynov svojho lekára alebo lekárnika a v súlade s miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými zákonmi.

--Koniec pokynov na použitie--

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre etanercept dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku výskytu glomerulonefritídy z literatúry a spontánnych hlásení v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh, vrátane niektorých prípadov úzkej časovej súvislosti a pozitívnej de-challenge, je PRAC toho názoru, že nie je možné vylúčiť príčinnú súvislosť medzi etanerceptom a glomerulonefritídou. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich etanercept sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Po preskúmaní odporúčania PRAC, Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s celkovými závermi a odôvodnením odporúčania PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre etanercept je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) etanercept je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).