

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele barve.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Enbrel je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Enbrel je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Enbrel je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo Enbrel izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

### Aksialni spondiloarthritis

#### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

#### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondiloarthritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondiloartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

Zdravilo Enbrel je na voljo v jakostih 10, 25 in 50 mg.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

#### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondiloarthritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

Zdravilo Enbrel se daje s subkutano injekcijo. Pred uporabo je treba Enbrel prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirati v 1 ml vehikla (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo". Podrobna navodila o nenamernih



spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonalno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinijo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkllovih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazo.

## Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerno nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

## Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

## Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno

diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

## Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

## Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Posebne skupine bolnikov

### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

### *Pediatrična populacija*

### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustajene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z

zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obetov 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obetov [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

## Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuči, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                         | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                                          | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                                  | Redki<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                                  | Zelo redki<br>$< 1/10\,000$ | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti<br>iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske<br>in parazitske<br>bolezni | okužba<br>(vključno z<br>okužbo<br>zgornjih dihal,<br>bronhitisom,<br>cistitisom in<br>okužbo kože)* |                                     | resne okužbe<br>(vključno s pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepsom in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična<br>okužba<br>(vključno z<br>invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi,<br>atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi) |                             | reaktivacija<br>hepatitisa B,<br>listerija                                       |

| Organski sistem                                                                                | Zelo pogosti<br>≥ 1/10 | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10                                                                | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100                                                                                  | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti<br>iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                |                        |                                                                                             |                                                                                                                 | okužbami in<br>okužbami z<br>bakterijo<br>Legionella)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          |                                                                                  |
| Benigne,<br>maligne in<br>neopredeljen<br>e novotvorbe<br>(vključno s<br>cistami in<br>polipi) |                        |                                                                                             | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte poglavje<br>4.4)                                                             | maligni<br>melanom (glejte<br>poglavje 4.4),<br>limfom,<br>levkemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          | karcinom<br>Merklovih celic<br>(glejte poglavje<br>4.4), Kaposijev<br>sarkom     |
| Bolezni krvi<br>in<br>limfatičnega<br>sistema                                                  |                        |                                                                                             | trombocitopenija,<br>anemija, levkopenija,<br>nevtropenija                                                      | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | aplastična<br>anemija*   | hematofagna<br>histiocitoza<br>(sindrom<br>aktivacije<br>makrofagov)*            |
| Bolezni<br>imunskega<br>sistema                                                                |                        | alergijske reakcije<br>(glejte Bolezni<br>kože in podkožja),<br>nastanek<br>avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z<br>vaskulitisom s<br>pozitivnimi<br>antinevtrofilnimi<br>citoplazemskimi<br>protitelesi) | resne alergijske/<br>anafilaktične<br>reakcije<br>(vključno z<br>angioedemom in<br>bronhospazmom<br>) , sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          | poslabšanje<br>simptomov<br>dermatomiozitis<br>a                                 |
| Bolezni<br>živčevja                                                                            | glavobol               |                                                                                             |                                                                                                                 | demielinizirajoči<br>pojavi v CZS, ki<br>kažejo na<br>multiplo<br>sklerozo, ali<br>lokalizirana<br>demielinizirajoč<br>a stanja, kot sta<br>optični nevritis<br>in transverzni<br>mielitis (glejte<br>poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>periferne<br>živčevja,<br>vključno z<br>Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom,<br>kronično vnetno<br>demielinizirajoč<br>o<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajoč<br>o<br>polinevropatijo<br>in multifokalno<br>motorično<br>nevropatijo<br>(glejte poglavje<br>4.4), epileptični<br>napad |                          |                                                                                  |
| Očesne<br>bolezni                                                                              |                        |                                                                                             | uveitis, skleritis                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |                                                                                  |



| Organski sistem                                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                                                    | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100                                                                                                                                                          | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                | Zelo redki<br>< 1/10 000             | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti<br>iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Srčne<br>bolezni                                                        |                                                                                                                                           |                              | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                             | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega<br>popuščanja<br>(glejte poglavje<br>4.4)                                                                                    |                                      |                                                                                  |
| Bolezni<br>dihal,<br>prsnega koša<br>in<br>mediastinaln<br>ega prostora |                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                                                                         | intersticijska<br>bolezen pljuč<br>(vključno s<br>pnevmonitisom<br>in pljučno<br>fibrozo)*                                                                        |                                      |                                                                                  |
| Bolezni<br>prebavil                                                     |                                                                                                                                           |                              | vnetna črevesna<br>bolezen                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   |                                      |                                                                                  |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                             |                                                                                                                                           |                              | zvečane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                                   | avtoimunski<br>hepatitis*                                                                                                                                         |                                      |                                                                                  |
| Bolezni kože<br>in podkožja                                             |                                                                                                                                           | pruritus, izpuščaj           | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki se<br>začne na novo ali se<br>poslabša, in<br>pustularno, predvsem<br>na dlaneh in<br>podplatih), urtikarija,<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-<br>Johnsonov<br>sindrom, kožni<br>vaskulitis<br>(vključno s<br>preobčutljivostni<br>m vaskulitisom),<br>multiformni<br>eritem,<br>lihenoidne<br>reakcije | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                                  |
| Bolezni<br>mišično-<br>skeletnega<br>sistema in<br>vezivnega<br>tkiva   |                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                                                                         | kožni<br>eritematozni<br>lupus, subakutni<br>kožni<br>eritematozni<br>lupus, lupusu<br>podoben<br>sindrom                                                         |                                      |                                                                                  |
| Bolezni sečil                                                           |                                                                                                                                           |                              |                                                                                                                                                                                         | glomerulonefriti<br>s                                                                                                                                             |                                      |                                                                                  |
| Splošne<br>težave in<br>spremembe<br>na mestu<br>aplikacije             | reakcije na<br>mestu<br>injiciranja<br>(vključno s<br>krvavitvijo,<br>podplutbami,<br>eritemom,<br>srbenjem,<br>bolečino in<br>oteklino)* | pireksija                    |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |                                      |                                                                                  |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let,

vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriaro v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriarze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriaro v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemale zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriarze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične

okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsa.

V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu Enbrel in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu Enbrel in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravilu Enbrel v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

### Pediatrična populacija

#### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

#### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

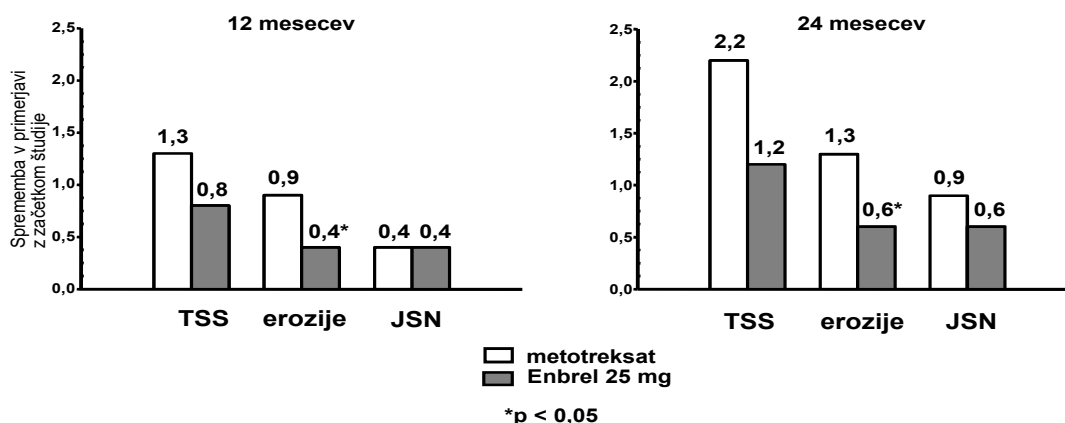
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

#### **Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                              |                                               |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                       | 74,5 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                       | 63,2 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                       | 39,8 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| <b>DAS</b>                      |                          |                              |                                               |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                          | 5,5                                           |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                          | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                            |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                         | 37 % <sup>†,ϕ</sup>                           |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                              |                                               |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                          | 1,8                                           |
| po 52 tednih                    | 1,1                      | 1,0                          | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                            |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

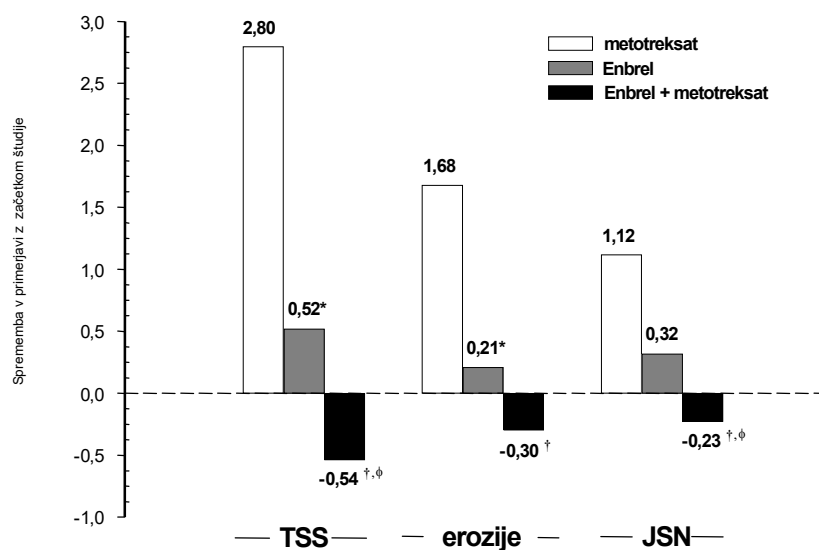
b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: <sup>†</sup> = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metotreksatom in <sup>ϕ</sup> = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

## Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila Enbrel z metotreksatom, † =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravilo Enbrel + metotreksat z metotreksatom in  $\phi$  =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravilo Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

### Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje



$\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila Enbrel po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - psoriatic arthritis response criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

| <b>Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| Odziv psoriatičnega artritisa                                                           | Odstotek bolnikov  |                                         |
|                                                                                         | placebo<br>n = 104 | zdravilo Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                                                                           |                    |                                         |
| 3. mesec                                                                                | 15                 | 59 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                                                                                | 13                 | 50 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 50</b>                                                                           |                    |                                         |
| 3. mesec                                                                                | 4                  | 38 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                                                                                | 4                  | 37 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 70</b>                                                                           |                    |                                         |
| 3. mesec                                                                                | 0                  | 11 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                                                                                | 1                  | 9 <sup>c</sup>                          |
| <b>PsARC</b>                                                                            |                    |                                         |
| 3. mesec                                                                                | 31                 | 72 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                                                                                | 23                 | 70 <sup>b</sup>                         |
| a: 25 mg zdravila Enbrel subkutano dvakrat na teden                                     |                    |                                         |
| b: $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom                                |                    |                                         |
| c: $p < 0,01$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom                                 |                    |                                         |

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo Enbrel je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Enbrel, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila Enbrel na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartrikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| Čas       | placebo<br>(n = 104) | etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a. p = 0,0001.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila Enbrel pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

*Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila Enbrel dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom Enbrel. Največje od teh preskušanj (n = 277) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS - visual analogue scale) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna vrednost VAS za bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj po indeksu Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASFI - ankylosing spondylitis functional index). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerka zdravila Enbrel (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila Enbrel prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                            |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo Enbrel<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>            |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>            |
| ASAS 70                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>            |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki ob izhodišču so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

*Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom*

#### Študija 1

Učinkovitost zdravila Enbrel so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - assessment of spondyloarthritis international society) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>         |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>         |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>         |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondiloartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom Enbrel in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondiloartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo Enbrel od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli Enbrel, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjeno z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

## Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila Enbrel in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

Dvesto devet (209) odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondiloartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti

sedimentacije eritrocitov (ESR - erythrocyte sedimentation rate) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Enbrel.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušanih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Enbrel (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušanih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA - physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv<br>(%)                                        | Študija 2          |                           |           |                        |           | Študija 3          |                        |           | Študija 4         |                     |           |
|-----------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|------------------------|-----------|-------------------|---------------------|-----------|
|                                                     | Placebo<br>n = 166 | -----Zdravilo Enbrel----- |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | --Zdravilo Enbrel--    |           | Placebo<br>n = 46 | --Zdravilo Enbrel-- |           |
|                                                     |                    | 25 mg                     |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg                  | 50 mg     |                   | 50 mg               | 50 mg     |
|                                                     |                    | 2x/teden                  |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden               | 2x/teden  |                   | 1x/teden            | 1x/teden  |
|                                                     |                    | n = 162                   | n = 162   | n = 164                | n = 164   |                    | n = 196                | n = 196   |                   | n = 96              | n = 90    |
|                                                     |                    | 12. teden                 | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                    | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                   | 12. teden           | 12. teden |
| PASI 50                                             | 14                 | 58*                       | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*                    | 77*       | 9                 | 69*                 | 83        |
| PASI 75                                             | 4                  | 34*                       | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*                    | 49*       | 2                 | 38*                 | 71        |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali<br>skoraj<br>čisto | 5                  | 34*                       | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*                    | 57*       | 4                 | 39*                 | 64        |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $PASI \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu Enbrel*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljškju študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji (n = 103), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom (n = 294) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji (n = 197) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino (n = 127) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.



## Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazio v plakih

|                                     | zdravilo Enbrel<br>0,8 mg/kg enkrat na teden |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
|                                     | (n = 106)                                    | placebo<br>(n = 105) |
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                       | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                       | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                       | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazio v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\text{min}}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

## Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

## Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

## Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

## Pediatrična populacija

### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

### *Otroci s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Prašek

manitol (E421)

saharoza

trometamol

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Dokazali so, da je rekonstituirano zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja, ki normalno ne sme presegati 6 ur pri temperaturi do 25 °C, in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, razen če je bila rekonstitucija zdravila izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla (2 ml, steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično zaporko (tipa "flip-off"). Ena škatla vsebuje 4 viala zdravila Enbrel in 8 alkoholnih blazinic.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo in subkutanim injiciranjem zdravilo Enbrel rekonstituirajte v 1 ml vode za injekcije. Zdravilo Enbrel ne vsebuje antibakterijskih konzervansov, zato je treba raztopino, pripravljeno z vodo za injekcije, injicirati čimprej oziroma najkasneje v 6 urah po rekonstituciji. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene – to je normalno. Zdravila Enbrel ne smete uporabiti, če se ves prašek v viali ne raztopi v 10 minutah; v tem primeru to vialo zavrzite in vzemite novo.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/99/126/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele barve. Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Enbrel je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Enbrel je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Enbrel je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo Enbrel izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

### Aksialni spondiloartritis

#### Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

#### Radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondiloartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

Zdravilo Enbrel je na voljo v jakostih 10, 25 in 50 mg.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

*Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*  
Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

Zdravilo Enbrel se daje s subkutano injekcijo. Pred uporabo je treba Enbrel prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirati v 1 ml vehikla (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo". Podrobna navodila o nenamernih

spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

#### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonalno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.



Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Gumijasti pokrovček injekcijske brizge z vehiklom vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom Enbrel ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks, ali če zdravilo damo taki osebi.

### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni

virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

### Maligne in limfoproliferativne bolezni

#### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonistom TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonistom TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

#### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkljevih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriaro.

### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom.

Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerne nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

## Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

## Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

## Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

## Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

## Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### Cepljenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

## Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

## Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| <b>Organski sistem</b>                                                      | <b>Zelo pogosti<br/>≥ 1/10</b>                                                     | <b>Pogosti<br/>≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>                                         | <b>Občasni<br/>≥ 1/1000 do<br/>&lt; 1/100</b>                                                           | <b>Redki<br/>≥ 1/10 000 do<br/>&lt; 1/1000</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Zelo redki<br/>&lt; 1/10 000</b> | <b>Neznana<br/>pogostnost<br/>(ni mogoče<br/>oceniti iz<br/>razpoložlj<br/>vih<br/>podatkov)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepsom in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo Legionella)*                                                                                                                                                                                                                                             |                                     | reaktivacij a hepatitisa B, listerija                                                            |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                    |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                           | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     | karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom                                  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                    |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                    | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | aplastična anemija*                 | hematofag na histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*                                       |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                    | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)        | resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     | poslabšan je simptomov dermatomi ozitisa                                                         |
| Bolezni živčevja                                                            | glavobol                                                                           |                                                                                 |                                                                                                         | demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitis (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad |                                     |                                                                                                  |

| Organski sistem                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                             | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                | Zelo redki<br>< 1/10 000       | Neznana<br>pogostnost<br>(ni mogoče<br>oceniti iz<br>razpoložlj<br>vih<br>podatkov) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                |                              | uveitis, skleritis                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |                                |                                                                                     |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                |                              | poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                            | nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                   |                                |                                                                                     |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                               | intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*                                                       |                                |                                                                                     |
| Bolezni prebavil                                        |                                                                                                                |                              | vnetna črevesna bolezen                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |                                |                                                                                     |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                                                                                                |                              | zvečane vrednosti jetrnih encimov*                                                                                                                            | avtoimunski hepatitis*                                                                                                            |                                |                                                                                     |
| Bolezni kože in podkožja                                |                                                                                                                | pruritus, izpuščaj           | angioedem, psoriza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriziformen izpuščaj | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije | toksična epidermalna nekroliza |                                                                                     |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                               | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                              |                                |                                                                                     |
| Bolezni sečil                                           |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                               | glomerulonefritis                                                                                                                 |                                |                                                                                     |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                    |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |                                |                                                                                     |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom



Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriaro v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriarze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriaro v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemali zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dvehletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejemali placebo za zdravljenje psoriarze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsom.

V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu Enbrel in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu Enbrel in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardioliolinu, je bil podobno povečan pri zdravilu Enbrel v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusom podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopsičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

### Pediatrična populacija

#### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

#### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antiRheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

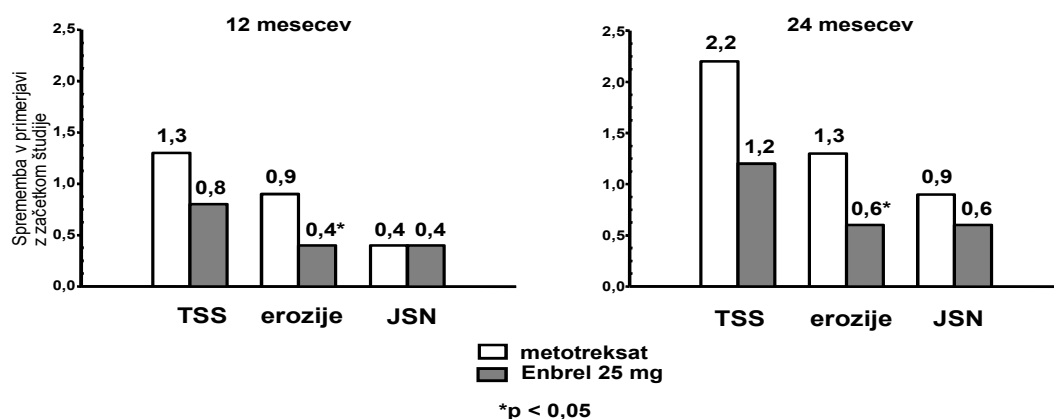
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

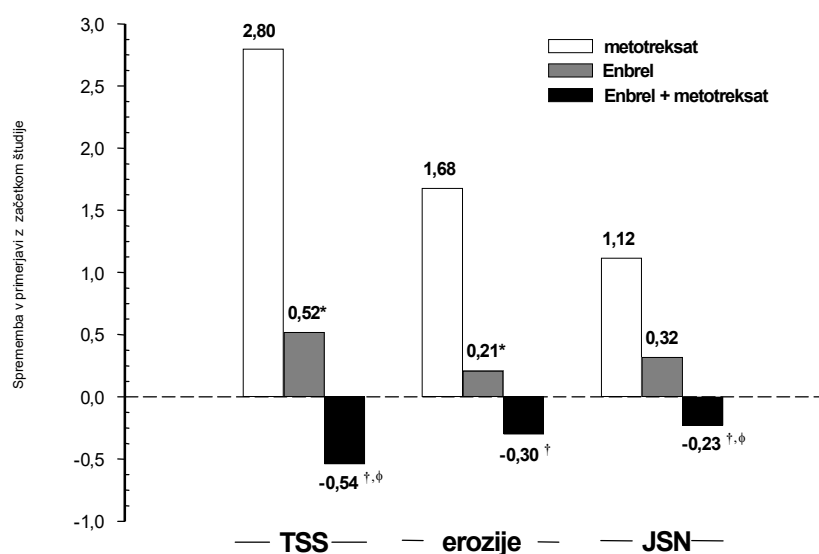
**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                              |                                               |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                       | 74,5 % †,ϕ                                    |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                       | 63,2 % †,ϕ                                    |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                       | 39,8 % †,ϕ                                    |
| <b>DAS</b>                      |                          |                              |                                               |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                          | 5,5                                           |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                          | 2,3†,ϕ                                        |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                         | 37 %†,ϕ                                       |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                              |                                               |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                          | 1,8                                           |
| po 52 tednih                    | 1,1                      | 1,0                          | 0,8†,ϕ                                        |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.  
 b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.  
 c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.  
 Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metoteksatom in  $\phi$  = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metoteksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

### Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metoteksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metoteksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* = p < 0,05 za primerjavo zdravila Enbrel z metoteksatom, † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravilo Enbrel + metoteksat z metoteksatom in  $\phi$  = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravilo Enbrel + metoteksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metoteksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metoteksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metoteksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS ≤ 0,5) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metoteksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metoteksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %, p < 0,05). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metoteksatom (p < 0,05). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh

shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritissom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritissom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila Enbrel po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritissom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - psoriatic arthritis response criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### **Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritissom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa | Odstotek bolnikov  |                                         |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
|                               | placebo<br>n = 104 | zdravilo Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 15                 | 59 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 13                 | 50 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 50</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 4                  | 38 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 4                  | 37 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 70</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 0                  | 11 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 1                  | 9 <sup>c</sup>                          |
| <b>PsARC</b>                  |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 31                 | 72 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 23                 | 70 <sup>b</sup>                         |

a: 25 mg zdravila Enbrel subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritissom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo Enbrel je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritissom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritissom, zdravljenih z zdravilom Enbrel, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v



spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila Enbrel na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

| <b>Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto</b> |                      |                           |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Čas                                                                        | placebo<br>(n = 104) | etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. mesec                                                                  | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristni učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila Enbrel pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

#### *Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila Enbrel dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom Enbrel. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS - visual analogue scale) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna vrednost VAS za bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj po indeksu Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASFI - ankylosing spondylitis functional index). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerka zdravila Enbrel (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila Enbrel prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                            |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo Enbrel<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>            |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>            |
| ASAS 70                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>            |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki ob izhodišču so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

*Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom*

#### Študija 1

Učinkovitost zdravila Enbrel so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - assessment of spondyloarthritis international society) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>         |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>         |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>         |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondiloartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom Enbrel in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondiloartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo Enbrel od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli Enbrel, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjeno z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

## Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila Enbrel in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

Dvesto devet (209) odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondiloartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti

sedimentacije eritrocitov (ESR - erythrocyte sedimentation rate) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Enbrel.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušanih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Enbrel (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušanih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA - physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv<br>(%)                                        | Študija 2          |                           |           |                        |           | Študija 3          |                        |           | Študija 4         |                     |           |
|-----------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|------------------------|-----------|-------------------|---------------------|-----------|
|                                                     | Placebo<br>n = 166 | -----Zdravilo Enbrel----- |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | --Zdravilo Enbrel--    |           | Placebo<br>n = 46 | --Zdravilo Enbrel-- |           |
|                                                     |                    | 25 mg                     |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg                  | 50 mg     |                   | 50 mg               | 50 mg     |
|                                                     |                    | 2x/teden                  |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden               | 2x/teden  |                   | 1x/teden            | 1x/teden  |
|                                                     |                    | n = 162                   | n = 162   | n = 164                | n = 164   |                    | n = 196                | n = 196   |                   | n = 96              | n = 90    |
|                                                     |                    | 12. teden                 | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                    | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                   | 12. teden           | 12. teden |
| PASI 50                                             | 14                 | 58*                       | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*                    | 77*       | 9                 | 69*                 | 83        |
| PASI 75                                             | 4                  | 34*                       | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*                    | 49*       | 2                 | 38*                 | 71        |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali<br>skoraj<br>čisto | 5                  | 34*                       | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*                    | 57*       | 4                 | 39*                 | 64        |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $\text{PASI} \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu Enbrel*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino ( $n = 127$ ) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.

## Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazom v plakih

|                                     | zdravilo Enbrel<br>0,8 mg/kg enkrat na teden |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
|                                     | (n = 106)                                    | placebo<br>(n = 105) |
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                       | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                       | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                       | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazom v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

#### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .



## Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

## Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

## Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

## Pediatrična populacija

### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

### *Otroci s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Prašek

manitol (E421)  
saharoza  
trometamol

#### Vehikel

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Dokazali so, da je rekonstituirano zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja, ki normalno ne sme presegati 6 ur pri temperaturi do 25 °C, in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, razen če je bila rekonstitucija zdravila izvedena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz prozornega stekla (2 ml, steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično zaporko (tipa "flip-off"). Zdravilu Enbrel je priložena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje vodo za injekcije. Brizge so steklene (steklo tipa I). Pokrovček injekcijske brizge vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Ena škatla vsebuje 4, 8 ali 24 vial zdravila Enbrel, 4, 8 ali 24 z vehiklom napolnjenih injekcijskih brizg, 4, 8 ali 24 igel, 4, 8 ali 24 adapterjev za viala in 8, 16 ali 48 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo in subkutanim injiciranjem zdravilo Enbrel rekonstituirajte v 1 ml vode za injekcije. Zdravilo Enbrel ne vsebuje antibakterijskih konzervansov, zato je treba raztopino, pripravljeno z vodo za injekcije, injicirati čimprej oziroma najkasneje v 6 urah po rekonstituciji. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene – to je normalno. Zdravila Enbrel ne smete uporabiti, če se ves prašek v viali ne raztopi v 10 minutah; v tem primeru to vialo zavržite in vzemite novo.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Enbrel je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Enbrel je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Enbrel je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo Enbrel izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondiloartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

Zdravilo Enbrel je na voljo v jakostih 10, 25 in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje zdravila Enbrel za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo Enbrel v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom s stalnim odmerkom.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

Zdravilo Enbrel se daje s subkutano injekcijo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo". Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonalno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike

predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle napolnjene injekcijske brizge vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom Enbrel ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks ali če se zdravilo da taki osebi.



## Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinajo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklovih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriaro.

## Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla

učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerno nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antiRheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravilji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični

preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

#### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

#### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu (n = 370) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF (n = 164), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obetov 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti (n = 425), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkim zdravilom (n = 3497), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obetov [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, otekline, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do

< 1/10); občasni ( $\geq 1/1000$  do < 1/100); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                        | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do < 1/10                                               | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do<br>< 1/100                                                                  | Redki<br>$\geq 1/10\ 000$ do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepsom in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo Legionella)*                                                                                                                                                                                                                                             |                          | reaktivacija hepatitisa B, listerija                                 |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                    |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                           | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          | karcinom Merklovih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom     |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                    |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                    | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | aplastična anemija*      | hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*            |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                    | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)        | resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                               |
| Bolezni živčevja                                                            | glavobol                                                                           |                                                                                 |                                                                                                         | demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitis (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad |                          |                                                                      |

| Organski sistem                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                               | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                | Zelo redki<br>< 1/10 000       | Neznana pogostnost<br>(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                |                              | uveitis, skleritis                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                |                                                                      |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                |                              | poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                              | nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                   |                                |                                                                      |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                                 | intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*                                                       |                                |                                                                      |
| Bolezni prebavil                                        |                                                                                                                |                              | vnetna črevesna bolezen                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |                                |                                                                      |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                                                                                                |                              | zvečane vrednosti jetrnih encimov*                                                                                                                              | avtoimunske hepatitis*                                                                                                            |                                |                                                                      |
| Bolezni kože in podkožja                                |                                                                                                                | pruritus, izpuščaji          | angioedem, psoriza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriaziformni izpuščaji | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije | toksična epidermalna nekroliza |                                                                      |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                                 | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                              |                                |                                                                      |
| Bolezni sečil                                           |                                                                                                                |                              |                                                                                                                                                                 | glomerulonefritis                                                                                                                 |                                |                                                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                    |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                |                                                                      |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so

bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriazom v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psorize, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriazom v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemali zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dvehletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejemali placebo za zdravljenje psorize v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsom.



V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu Enbrel in 4 % pri placebo) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu Enbrel in 0 % pri placebo). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardioliolinu, je bil podobno povečan pri zdravilu Enbrel v primerjavi s placebo. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopsičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

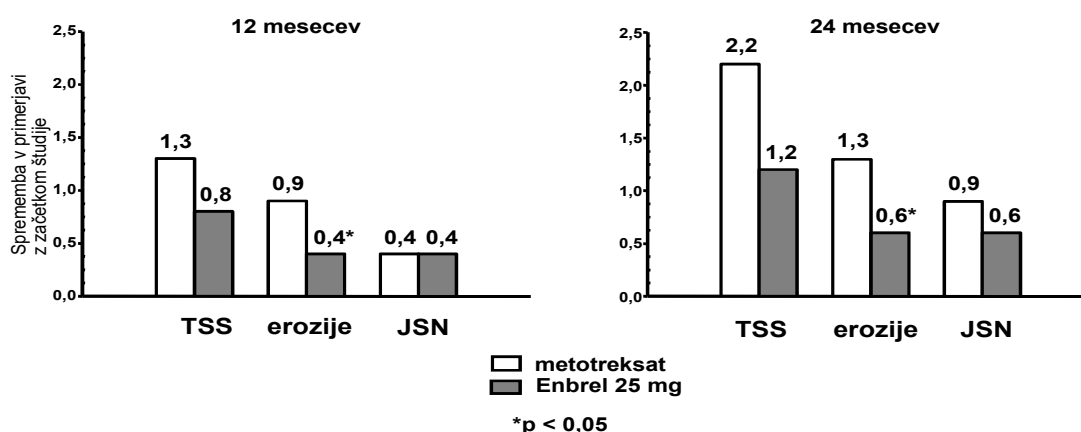
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

## Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerik 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljliv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

### Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let

| Opazovani dogodek               | metotrexat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotrexat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                         |                              |                                              |
| ACR 20                          | 58,8 %                  | 65,5 %                       | 74,5 % †,ϕ                                   |
| ACR 50                          | 36,4 %                  | 43,0 %                       | 63,2 % †,ϕ                                   |
| ACR 70                          | 16,7 %                  | 22,0 %                       | 39,8 % †,ϕ                                   |
| <b>DAS</b>                      |                         |                              |                                              |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                     | 5,7                          | 5,5                                          |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                     | 3,0                          | 2,3†,ϕ                                       |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                    | 18 %                         | 37 %†,ϕ                                      |
| <b>HAQ</b>                      |                         |                              |                                              |
| v izhodišču                     | 1,7                     | 1,7                          | 1,8                                          |
| po 52 tednih                    | 1,1                     | 1,0                          | 0,8†,ϕ                                       |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel +

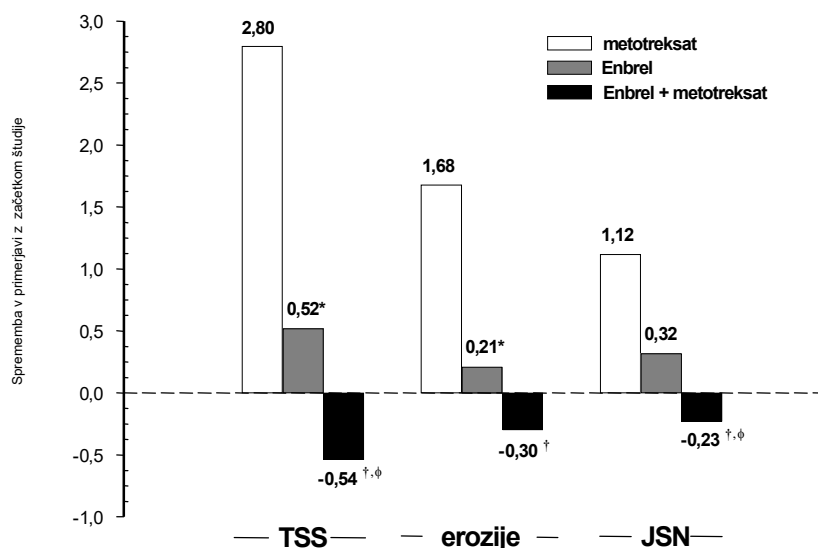
---

metotreksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

---

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotretksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metotretksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotretksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila Enbrel z metotretksatom, † =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotretksat z metotretksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotretksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotretksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotretksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metotretksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotretksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metotretksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metotretksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

### Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila Enbrel po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - psoriatic arthritis response criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom

| Odziv psoriatičnega artritisa | Odstotek bolnikov  |                                         |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
|                               | placebo<br>n = 104 | zdravilo Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 15                 | 59 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 13                 | 50 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 50</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 4                  | 38 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 4                  | 37 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 70</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 0                  | 11 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 1                  | 9 <sup>c</sup>                          |
| <b>PsARC</b>                  |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 31                 | 72 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 23                 | 70 <sup>b</sup>                         |

a: 25 mg zdravila Enbrel subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo Enbrel je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Enbrel, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila Enbrel na radiografsko napredovanje bolezni se je

ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

| <b>Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto</b> |                      |                           |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Čas                                                                        | placebo<br>(n = 104) | etanercept<br>(n = 101)   |
| 12. mesec                                                                  | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a. p = 0,0001.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila Enbrel pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

#### *Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila Enbrel dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom Enbrel. Največje od teh preskušanj (n = 277) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS - visual analogue scale) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna vrednost VAS za bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj po indeksu Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASFI - ankylosing spondylitis functional index). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerke zdravila Enbrel (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila Enbrel prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.



| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                            |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo Enbrel<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>            |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>            |
| ASAS 70                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>            |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki ob izhodišču so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

*Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom*

#### Študija 1

Učinkovitost zdravila Enbrel so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - assessment of spondyloarthritis international society) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>         |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>         |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>         |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondiloartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom Enbrel in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondiloartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo Enbrel od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli Enbrel, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjeno z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

## Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila Enbrel in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

Dvesto devet (209) odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondiloartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti

sedimentacije eritrocitov (ESR - erythrocyte sedimentation rate) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Enbrel.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušanih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Enbrel (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušanih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA - physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                        | Študija 2          |                           |           |                        |           | Študija 3          |                     |           | Študija 4              |                     |          |
|--------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|---------------------|-----------|------------------------|---------------------|----------|
|                                                  | Placebo<br>n = 166 | -----Zdravilo Enbrel----- |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | --Zdravilo Enbrel-- |           | Placebo<br>n = 46      | --Zdravilo Enbrel-- |          |
|                                                  |                    | 25 mg                     |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg               | 50 mg     |                        | 50 mg               | 50 mg    |
|                                                  |                    | 2x/teden                  |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden            | 2x/teden  |                        | 1x/teden            | 1x/teden |
|                                                  |                    | n =                       | n =       | n =                    | n =       |                    | n =                 | n =       |                        | n =                 | n =      |
|                                                  |                    | 162                       | 162       | 164                    | 164       |                    | 162                 | 162       |                        | 164                 | 164      |
| 12. teden                                        | 12. teden          | 24. teden <sup>a</sup>    | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden | 12. teden          | 12. teden           | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> |                     |          |
| PASI 50                                          | 14                 | 58*                       | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*                 | 77*       | 9                      | 69*                 | 83       |
| PASI 75                                          | 4                  | 34*                       | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*                 | 49*       | 2                      | 38*                 | 71       |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj<br>čisto | 5                  | 34*                       | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*                 | 57*       | 4                      | 39*                 | 64       |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $PASI \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu Enbrel*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji (n = 103), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom (n = 294) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji (n = 197) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino (n = 127) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.

## Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazio v plakih

|                                     | zdravilo Enbrel<br>0,8 mg/kg enkrat na teden |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
|                                     | (n = 106)                                    | placebo<br>(n = 105) |
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                       | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                       | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                       | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazio v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala  $2,4 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\min}$   $1,2 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ , pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala  $2,6 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\min}$   $1,4 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ . V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji

volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

### Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

### Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

#### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in



*in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmere 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).  
Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga iz prozornega stekla (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom.  
Škatle vsebujejo 4, 8, 12 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Enbrel in 4, 8, 12 ali 24 alkoholnih blazinic. Pokrovček igle vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Injekcijska brizga iz prozornega stekla (steklo tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom.

Škatle vsebujejo 2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Enbrel in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Pokrovček igle vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Pred injiciranjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Enbrel za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 15 do 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Enbrel je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Enbrel je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Enbrel je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo Enbrel izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondiloartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

Napolnjeni injekcijski peresnik Enbrel je na voljo v jakostih 25 mg in 50 mg. Druge oblike zdravila Enbrel so na voljo v jakostih 10 mg, 25 mg in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje zdravila Enbrel za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo Enbrel v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom s stalnim odmerkom.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

Zdravilo Enbrel se daje s subkutano injekcijo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo". Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepe.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepe, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legioneloza (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonalno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike

predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom Enbrel ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks ali če se zdravilo da taki osebi.



## Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinajo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklovih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriarzo.

## Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla

učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerno nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. Trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravilji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični

preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

#### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

#### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

#### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu (n = 370) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF (n = 164), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obetov 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti (n = 425), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkim zdravilom (n = 3497), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obetov [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, otekline, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do

< 1/10); občasni ( $\geq 1/1000$  do < 1/100); redki ( $\geq 1/10\,000$  do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                        | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do<br>< 1/10                                            | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do<br>< 1/100                                                                  | Redki<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepsom in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo Legionella)*                                                                                                                                                                                                                                             |                          | reaktivacija hepatitisa B, listerija                                          |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                    |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                           | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          | karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom               |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                    |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                    | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | aplastična anemija*      | hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*                     |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                    | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotitelov* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevrotrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)      | resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                        |
| Bolezni živčevja                                                            | glavobol                                                                           |                                                                                 |                                                                                                         | demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitis (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad |                          |                                                                               |

| Organski sistem                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                               | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                | Zelo redki<br>< 1/10 000       | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                |                                 | uveitis, skleritis                                                                                                                                              |                                                                                                                                   |                                |                                                                               |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                |                                 | poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                              | nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                   |                                |                                                                               |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                 | intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*                                                       |                                |                                                                               |
| Bolezni prebavil                                        |                                                                                                                |                                 | vnetna črevesna bolezen                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |                                |                                                                               |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                                                                                                |                                 | zvečane vrednosti jetrnih encimov*                                                                                                                              | avtoimunske hepatitis*                                                                                                            |                                |                                                                               |
| Bolezni kože in podkožja                                |                                                                                                                | pruritus, izpuščaj              | angioedem, psoriaza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriaziformen izpuščaj | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije | toksična epidermalna nekroliza |                                                                               |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                 | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                              |                                |                                                                               |
| Bolezni sečil                                           |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                 | glomerulonefritis                                                                                                                 |                                |                                                                               |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                       |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                |                                                                               |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

#### Opis izbranih neželenih učinkov

### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriazo v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriaze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriazo v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemale zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).



Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsio.

V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu Enbrel in 4 % pri placebo) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu Enbrel in 0 % pri placebo). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravilu Enbrel v primerjavi s placebo. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so

prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejemali 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je

potoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazah v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazah v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20

po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

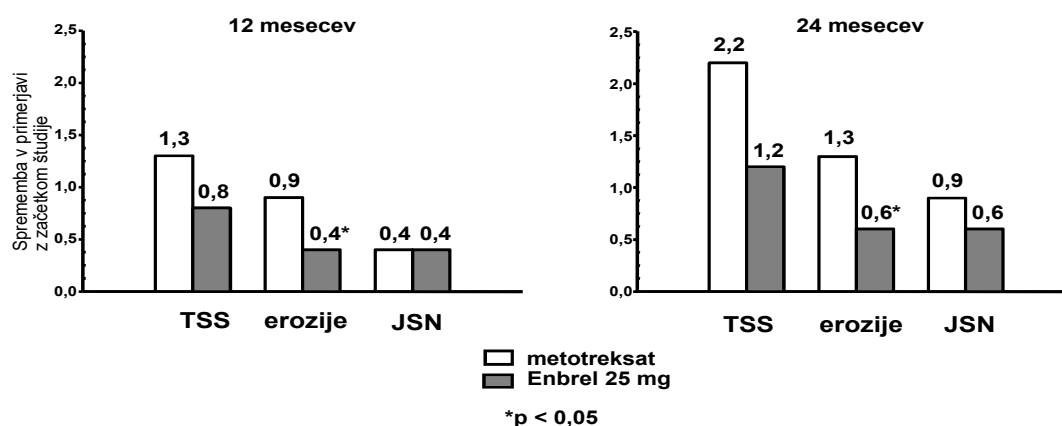
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerka je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerka. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisi, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisi (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerka zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerka. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

## Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

### Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let

| Opazovani dogodek               | metotrexat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotrexat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                         |                              |                                              |
| ACR 20                          | 58,8 %                  | 65,5 %                       | 74,5 % †,ϕ                                   |
| ACR 50                          | 36,4 %                  | 43,0 %                       | 63,2 % †,ϕ                                   |
| ACR 70                          | 16,7 %                  | 22,0 %                       | 39,8 % †,ϕ                                   |
| <b>DAS</b>                      |                         |                              |                                              |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                     | 5,7                          | 5,5                                          |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                     | 3,0                          | 2,3 †,ϕ                                      |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                    | 18 %                         | 37 % †,ϕ                                     |
| <b>HAQ</b>                      |                         |                              |                                              |
| v izhodišču                     | 1,7                     | 1,7                          | 1,8                                          |
| po 52 tednih                    | 1,1                     | 1,0                          | 0,8 †,ϕ                                      |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

B: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

C: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel +

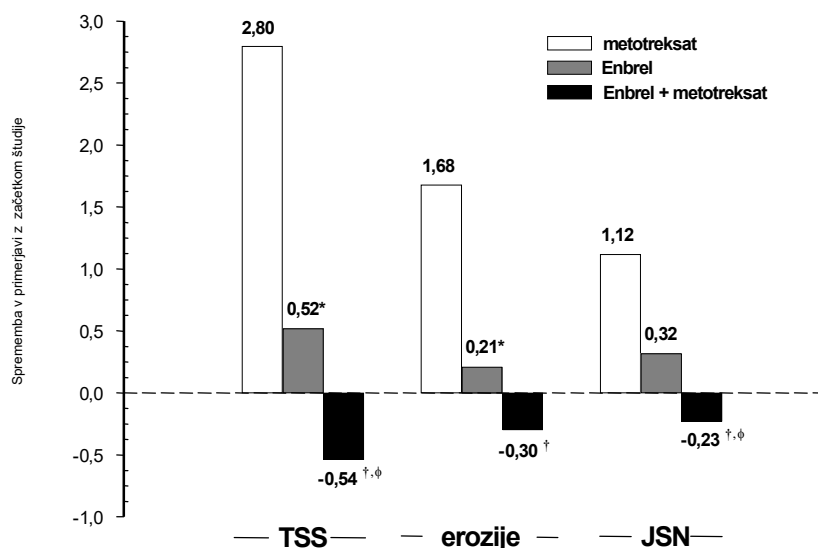
---

metotreksat z metotreksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

---

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila Enbrel z metotreksatom, † =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metotreksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba  $TSS \leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama. Enkratna injekcija zdravila Enbrel v odmerku 50 mg/ml je bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama po 25 mg/ml.

### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila Enbrel po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - psoriatic arthritis response criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### **Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa | Odstotek bolnikov  |                                         |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
|                               | placebo<br>n = 104 | zdravilo Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 15                 | 59 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 13                 | 50 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 50</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 4                  | 38 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 4                  | 37 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 70</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 0                  | 11 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 1                  | 9 <sup>c</sup>                          |
| <b>PsARC</b>                  |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 31                 | 72 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 23                 | 70 <sup>b</sup>                         |

a: 25 mg zdravila Enbrel subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo Enbrel je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Enbrel, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila Enbrel na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartrikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| Čas       | placebo<br>(n = 104) | etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristni učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila Enbrel pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritidom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritidom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

*Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila Enbrel dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom Enbrel. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS - visual analogue scale) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna vrednost VAS za bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj po indeksu Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerke zdravila Enbrel (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritidom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila Enbrel prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.



| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                            |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | Placebo<br>N = 139 | Zdravilo Enbrel<br>N = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>            |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>            |
| ASAS 70                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>            |
| a: $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |
| b: $p = 0,002$ , zdravilo Enbrel proti placebu                                                |                    |                            |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki ob izhodišču so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

*Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom*

#### Študija 1

Učinkovitost zdravila Enbrel so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - assessment of spondyloarthritis international society) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Enbrel<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>         |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>         |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>         |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>         |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>         |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondiloartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom Enbrel in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondiloartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo Enbrel od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli Enbrel, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjeno z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

## Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila Enbrel in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

Dvesto devet (209) odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondiloartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti

sedimentacije eritrocitov (ESR - erythrocyte sedimentation rate) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Enbrel.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušanih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Enbrel (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušanih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA - physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. Vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                        | Študija 2          |                           |           |                        |           | Študija 3          |                        |           | Študija 4         |                     |           |
|--------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|------------------------|-----------|-------------------|---------------------|-----------|
|                                                  | Placebo<br>n = 166 | -----Zdravilo Enbrel----- |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | --Zdravilo Enbrel--    |           | Placebo<br>n = 46 | --Zdravilo Enbrel-- |           |
|                                                  |                    | 25 mg                     |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg                  | 50 mg     |                   | 50 mg               | 50 mg     |
|                                                  |                    | 2x/teden                  |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden               | 2x/teden  |                   | 1x/teden            | 1x/teden  |
|                                                  |                    | n = 162                   | n = 162   | n = 164                | n = 164   |                    | n = 196                | n = 196   |                   | n = 96              | n = 90    |
|                                                  |                    | 12. teden                 | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                    | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                   | 12. teden           | 12. teden |
| PASI 50                                          | 14                 | 58*                       | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*                    | 77*       | 9                 | 69*                 | 83        |
| PASI 75                                          | 4                  | 34*                       | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*                    | 49*       | 2                 | 38*                 | 71        |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj<br>čisto | 5                  | 34*                       | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*                    | 57*       | 4                 | 39*                 | 64        |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. »Čisto« ali »skoraj čisto« definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov (PASI  $\geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerek zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu Enbrel*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriaro, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriaro in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriaro manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psoriaro, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji (n = 103), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom (n = 294) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji (n = 197) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino (n = 127) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.

### Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazio v plakih

|                                     | zdravilo Enbrel<br>0,8 mg/kg enkrat na teden |                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
|                                     | (n = 106)                                    | placebo<br>(n = 105) |
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                       | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                       | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                       | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazio v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

## Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

## Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

## Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

## Pediatrična populacija

### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

### *Otroci s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.



### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

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

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).  
Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik, ki vsebuje 25 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Enbrel. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz prozornega stekla tipa I z iglo velikosti 27 G iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom. Pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje posušen naravni kavčuk (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Ena škatla vsebuje 4, 8 ali 24 napolnjenih injekcijskih peresnikov in 4, 8 ali 24 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik, ki vsebuje 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Enbrel. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz prozornega stekla tipa I z iglo velikosti 27 G iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in plastičnim batom. Pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika vsebuje posušen naravni kavčuk (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Ena škatla vsebuje 2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred injiciranjem je treba napolnjene injekcijske peresnike zdravila Enbrel za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 15 do 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjeni injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Pri pogledu skozi okence za pregledovanje mora biti raztopina bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v Navodilu za uporabo (poglavje 7 "Navodila za uporabo").

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 10 mg etanercepta. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 10 mg/ml etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

Prašek je bele barve. Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritis pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

#### Otroška psoriaza v plakih

Zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem juvenilnega idiopatskega artritisa ali otroške psoriaze v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

## Odmerjanje

### *Posebne skupine bolnikov*

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter  
Prilagajanje odmerka ni potrebno.

### Pediatrična populacija

10 mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih, ki potrebujejo odmerek 10 mg ali manj. Ena viala z zdravilom Enbrel 10 mg je namenjena za enkratno uporabo pri enem bolniku. Vsebinsko, ki po aplikaciji predpisanega odmerka morda ostane v viali, je treba zavreči.

### *Juvenilni idiopatski artritis*

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

## Način uporabe

Zdravilo Enbrel se daje s subkutano injekcijo. Pred uporabo je treba Enbrel prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirati v 1 ml vehikla (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo". Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

##### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. Izpostavljenost endemičnim mikoizam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

##### Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. Tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

##### Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s

HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

### Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5 in 4.8).

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Gumijasti pokrovček injekcijske brizge z vehiklom vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom Enbrel ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks, ali če zdravilo damo taki osebi.

### Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

### Maligne in limfoproliferativne bolezni

#### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli

antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

#### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkllovih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriarzo.

#### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmerne nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

#### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

#### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

#### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri



bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušanja za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno

večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

#### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmere zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

##### *Pediatrična populacija*

##### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

##### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustajene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

## Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ( $n = 3497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

## Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

##### *Pediatrična populacija*

Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih (glejte spodaj, Neželeni učinki pri odraslih). Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

##### *Odrasla populacija*

Neželeni učinki pri odraslih

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogostejše, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj

kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti $\geq 1/10$                                                           | Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$                                                | Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                    | Redki $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$                                                                                                                                                               | Zelo redki $< 1/10\,000$ | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)     |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepo in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo <i>Legionella</i> )* |                          | reaktivacija hepatitisa B, listerija                                  |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                    |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                         | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                           |                          | karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom       |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                    |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                  | pancitopenija*                                                                                                                                                                                     | aplastična anemija*      | hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov) <sup>†</sup> |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                    | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi                                   | resne alergijske/anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in                                                                                                                                 |                          | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                |

| Organski sistem                                                          | Zelo pogosti<br>≥ 1/10 | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                 | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                        |                                 | citoplazemski<br>mi protitelesi)                                                  | bronhospazmom<br>, sarkoidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                                                                               |
| Bolezni živčevja                                                         | glavobol               |                                 |                                                                                   | demielinizirajoči<br>pojavi v CZS, ki<br>kažejo na<br>multiplo<br>sklerozo, ali<br>lokalizirana<br>demielinizirajoč<br>a stanja, kot sta<br>optični nevritis<br>in transverzni<br>mielitis (glejte<br>poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>perifernega<br>živčevja,<br>vključno z<br>Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom,<br>kronično vnetno<br>demielinizirajoč<br>o<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajoč<br>o<br>polinevropatijo<br>in multifokalno<br>motorično<br>nevropatijo<br>(glejte poglavje<br>4.4), epileptični<br>napad |                          |                                                                               |
| Očesne<br>bolezni                                                        |                        |                                 | uveitis,<br>skleritis                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                                                                               |
| Srčne<br>bolezni                                                         |                        |                                 | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega<br>popuščanja<br>(glejte<br>poglavje 4.4) | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega<br>popuščanja<br>(glejte poglavje<br>4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |                                                                               |
| Bolezni<br>dihal,<br>prsne<br>koša in<br>mediastin<br>alnega<br>prostora |                        |                                 |                                                                                   | intersticijska<br>bolezen pljuč<br>(vključno s<br>pnevmonitisom<br>in pljučno<br>fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                          |                                                                               |
| Bolezni<br>prebavil                                                      |                        |                                 | vnetna<br>črevesna<br>bolezen                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                                                                               |
| Bolezni<br>jeter,<br>žolčnika<br>in                                      |                        |                                 | zvečane<br>vrednosti<br>jetrnih<br>encimov*                                       | avtoimunski<br>hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                                                                               |

| Organski sistem                                       | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                              | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                | Zelo redki<br>< 1/10 000       | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| žolčevodov                                            |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                |                                                                               |
| Bolezni kože in podkožja                              |                                                                                                                | pruritus, izpuščaj              | angioedem, psoriza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriaziformen izpuščaj | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije | toksična epidermalna nekroliza |                                                                               |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                              |                                |                                                                               |
| Bolezni sečil                                         |                                                                                                                |                                 |                                                                                                                                                                | glomerulonefritis                                                                                                                 |                                |                                                                               |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                       |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                   |                                |                                                                               |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

†prosimo, glejte podpoglavje "Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom" zgoraj

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psorizom v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psorize, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriazio v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritismom, ki so prejemali zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejemali placebo za zdravljenje psoriazio v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsio.

V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljen pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične



okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravlilu Enbrel in 4 % pri placebo) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravlilu Enbrel in 0 % pri placebo). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiopolipinu, je bil podobno povečan pri zdravlilu Enbrel v primerjavi s placebo. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

Glejte Povzetek varnostnega profila zgoraj.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazii v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazii v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ene študije pri otrocih s psoriazio v plakih, štirih študij pri odraslih z revmatoidnim artritisom in štirih študij pri odraslih s psoriazio v plakih.

## Pediatrična populacija

### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino ( $n = 127$ ) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje

kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30\%$  poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30\%$  izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazo v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10\%$  telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.

| <b>Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazo v plakih</b> |                                                                        |                              |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                               | <b>zdravilo Enbrel<br/>0,8 mg/kg enkrat na<br/>teden<br/>(n = 106)</b> | <b>placebo<br/>(n = 105)</b> |
| PASI 75, n (%)                                                | 60 (57 %) <sup>a</sup>                                                 | 12 (11 %)                    |
| PASI 50, n (%)                                                | 79 (75 %) <sup>a</sup>                                                 | 24 (23 %)                    |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%)                           | 56 (53 %) <sup>a</sup>                                                 | 14 (13 %)                    |
| Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena            |                                                                        |                              |
| a. $p < 0,0001$ v primerjavi s placebom                       |                                                                        |                              |

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazo v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

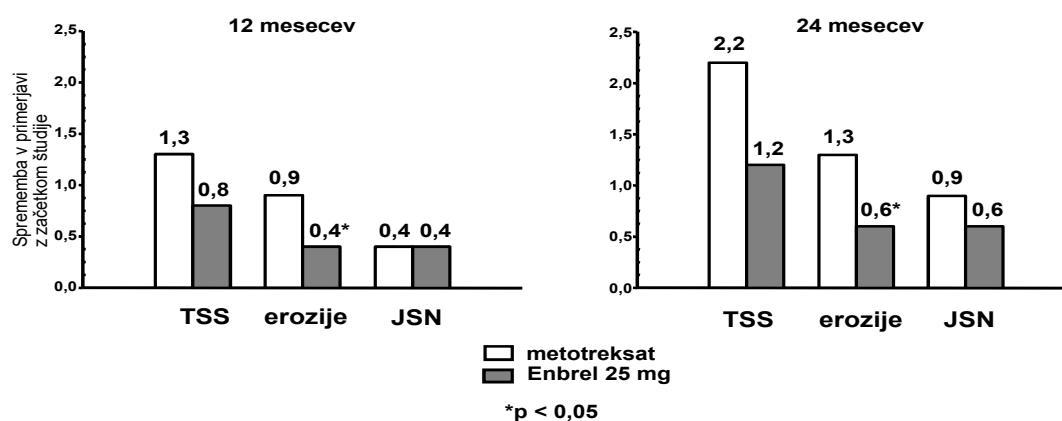
Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

## Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

### Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                              |                                               |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                       | 74,5 % †,ϕ                                    |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                       | 63,2 % †,ϕ                                    |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                       | 39,8 % †,ϕ                                    |
| <b>DAS</b>                      |                          |                              |                                               |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                          | 5,5                                           |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                          | 2,3†,ϕ                                        |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                         | 37 %†,ϕ                                       |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                              |                                               |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                          | 1,8                                           |
| po 52 tednih                    | 1,1                      | 1,0                          | 0,8†,ϕ                                        |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

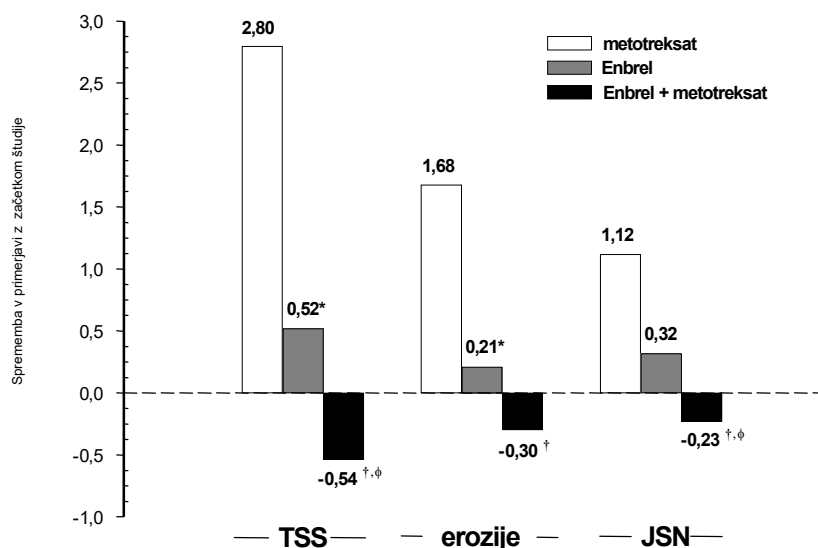
c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel +

metotreksat z metotreksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

### Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* =  $p < 0,05$  za primerjavo zdravila Enbrel z metotreksatom, † =  $p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metotreksatom in  $\phi = p < 0,05$  za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba  $TSS \leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

### *Odrasli bolniki s psoriaro v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA - physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriaro v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriaro v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.



### Odzivi bolnikov s psoriazio v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                        | Študija 2          |                           |           |                        |           | Študija 3          |                        |           | Študija 4         |                     |           |
|--------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|------------------------|-----------|-------------------|---------------------|-----------|
|                                                  | Placebo<br>n = 166 | -----Zdravilo Enbrel----- |           |                        |           | Placebo<br>n = 193 | --Zdravilo Enbrel--    |           | Placebo<br>n = 46 | --Zdravilo Enbrel-- |           |
|                                                  |                    | 25 mg                     |           | 50 mg                  |           |                    | 25 mg                  | 50 mg     |                   | 50 mg               | 50 mg     |
|                                                  |                    | 2x/teden                  |           | 2x/teden               |           |                    | 2x/teden               | 2x/teden  |                   | 1x/teden            | 1x/teden  |
|                                                  |                    | n =                       | n =       | n =                    | n =       |                    | n =                    | n =       |                   | n =                 | n =       |
|                                                  |                    | 12. teden                 | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                    | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |                   | 12. teden           | 12. teden |
| PASI 50                                          | 14                 | 58*                       | 70        | 74*                    | 77        | 9                  | 64*                    | 77*       | 9                 | 69*                 | 83        |
| PASI 75                                          | 4                  | 34*                       | 44        | 49*                    | 59        | 3                  | 34*                    | 49*       | 2                 | 38*                 | 71        |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj<br>čisto | 5                  | 34*                       | 39        | 49*                    | 55        | 4                  | 39*                    | 57*       | 4                 | 39*                 | 64        |

\*p ≤ 0,0001 v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazio v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov (PASI ≥ 150 % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazio povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmere zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) (p < 0,0001). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### Protitelesa proti zdravilu Enbrel

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Otroci s psoriazom v plakih*

Bolniki z otroško psoriazom v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazom v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazom v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### Odrasli bolniki

#### *Absorpcija*

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %.

Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\text{min}}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

#### *Porazdelitev*

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

#### *Izločanje*

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

#### *Linearnost*

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Prašek

manitol (E421)  
saharoza  
trometamol

#### Vehikel

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Dokazali so, da je rekonstituirano zdravilo med uporabo kemijsko in fizikalno stabilno 6 ur pri temperaturi do 25°C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz prozornega stekla (2 ml, steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminijskim obročkom in plastično zaporko (tipa "flip-off"). Zdravilu Enbrel je priložena napolnjena injekcijska brizga, ki vsebuje vodo za injekcije. Brizge so steklene (steklo tipa I). Pokrovček injekcijske brizge vsebuje posušen naravni kavčuk (lateks) (glejte poglavje 4.4). Ena škatla vsebuje 4 viala zdravila Enbrel, 4 napolnjene injekcijske brizge z vodo za injekcije, 4 injekcijske igle, 4 adapterje za vialo in 8 alkoholnih blazinic.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo in subkutanim injiciranjem zdravilo Enbrel rekonstituirajte v 1 ml vode za injekcije. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene – to je normalno. Zdravila Enbrel ne smete uporabiti, če se ves prašek v viali ne raztopi v 10 minutah; v tem primeru to vialo zavržite in vzemite novo.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo rekonstituirane viala zdravila Enbrel so navedena v Navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/99/126/022

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

En vložek za odmernik vsebuje 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

En vložek za odmernik vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Enbrel je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Enbrel je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Enbrel je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da zdravilo Enbrel izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondiloartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis (AS)*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali ju bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondiloartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Enbrel, naj prejmejo kartico za bolnika.

Vložek za odmernik za zdravilo Enbrel je na voljo v jakostih 25 mg in 50 mg. Druge oblike pakiranja zdravila Enbrel so na voljo v jakostih 10 mg, 25 mg in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondiloartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Odmerjanje zdravila Enbrel za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo Enbrel v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifični indikaciji glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo, napolnjenim injekcijskim peresnikom ali vložkom za odmernik s stalnim odmerkom.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

##### *Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)*

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.



Zdravila Enbrel se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

### Način uporabe

#### Subkutana uporaba

Celotno vsebino (0,5 ml za jakost odmerka 25 mg oziroma 1 ml za jakost odmerka 50 mg) vložka za odmernik je treba dati s pripomočkom za injiciranje SMARTCLIC, ki je namenjen samo za subkutano injiciranje. Primerna mesta za injiciranje vključujejo trebuh, zgornji del stegen ali zunanji del nadlakti, kamor lahko injicira samo skrbnik.

Enbrel raztopina za injiciranje v vložku za odmernik je namenjena za enkratno uporabo skupaj s pripomočkom SMARTCLIC. Po ustreznem usposabljanju glede tehnike injiciranja si bolniki zdravilo lahko injicirajo sami s pripomočkom SMARTCLIC in vložkom za odmernik za enkratno uporabo, če zdravnik presodi, da je to primerno, in se jim zagotovi potrebno medicinsko spremljanje. Zdravnik se mora z bolnikom pogovoriti o tem, katera oblika injiciranja je zanj najprimernejša.

Pri dajanju je treba upoštevati navodila glede uporabe na koncu Navodila za uporabo in v Priročniku za uporabo, ki je priložen pripomočku SMARTCLIC (glejte poglavje 6.6). Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 Navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Enbrel ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovo kartoteko jasno zabeležiti (ali navesti) tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Enbrel je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

## Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonalno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Enbrel ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Enbrel in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Enbrel.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Enbrel ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

## Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc-pozitivnih, vendar HbsAg-negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enbrel priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Enbrel bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Enbrel prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

## Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Enbrel uporabljati previdno.

## Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba zdravila Enbrel in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z zdravilom Enbrel. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Enbrel skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

## Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo zdravila Enbrel so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pokrovček igle vložka za odmernik vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, če z zdravilom Enbrel ravna oseba z znano ali možno preobčutljivostjo na lateks ali če se zdravilo da taki osebi.

Pokrovček igle napolnjene injekcijske brizge v vložku za odmernik vsebuje lateks (posušen naravni kavčuk). Bolniki ali skrbniki se morajo pred uporabo zdravila Enbrel obrniti na zdravnika ali zdravstvenega delavca, če bo s pokrovčkom igle ravnala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks ali če se bo zdravilo Enbrel dalo taki osebi.

## Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z zdravilom Enbrel, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z zdravilom Enbrel zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom Enbrel, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### Kožni rak

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z zdravilom Enbrel, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC – non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkllovih celic. Priporočljivi so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriarzo.

### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema zdravilo Enbrel, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali zdravila Enbrel. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Enbrel, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve, bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z zdravilom Enbrel pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Enbrel in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil zdravila Enbrel pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z zdravilom Enbrel oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost

dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z zdravilom Enbrel in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba zdravila Enbrel v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

#### Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

#### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Enbrel bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Enbrel, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe zdravila Enbrel pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom.

#### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, zdravilo Enbrel ni bilo učinkovito in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Enbrel ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Enbrel pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

#### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo zdravilo Enbrel z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti zdravila Enbrel za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Enbrel ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

#### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi zdravila Enbrel so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmere zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, starih 65 let ali več, ki so prejeli zdravilo Enbrel, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

## *Pediatrična populacija*

### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z zdravilom Enbrel ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z zdravilom Enbrel (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija zdravila Enbrel in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in zdravila Enbrel zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustajene odmerke sulfasalazina, ki mu je bilo dodano zdravilo Enbrel, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z zdravilom Enbrel ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med zdravilom Enbrel in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

## Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ( $n = 370$ ) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ( $n = 164$ ), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obolevnosti 2,4, 95 % IZ: 1,0–5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorodenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravljenju ( $n = 3497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obolevnosti [OR – odds ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79–1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58–1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorodenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z zdravilom Enbrel. Klinični pomen tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Enbrel, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

## Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

## Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Enbrel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, otekline, srbenje, rdečina in krvavitve na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in zvišana telesna temperatura.

Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je zdravilo Enbrel, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi zdravila Enbrel so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                        | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do<br>$< 1/10$                                          | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do<br>$< 1/100$                                                                | Redki<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                                                         | Zelo redki<br>$< 1/10\,000$ | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče<br>oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepsom in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo <i>Legionella</i> )* |                             | reaktivacija hepatitisa B, listerija                                             |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                    |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                           | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                           |                             | karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom                  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                    |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                    | pancitopenija*                                                                                                                                                                                     | aplastična anemija*         | hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*                        |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                    | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)        | resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                     |                             | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                           |



| Organski sistem                                         | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                    | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100                                                                                                                              | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zelo redki<br>< 1/10 000       | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče<br>oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni živčevja                                        | glavobol                                  |                                 |                                                                                                                                                                | demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transversni mielitis (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad |                                |                                                                                  |
| Očesne bolezni                                          |                                           |                                 | uveitis, skleritis                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                                  |
| Srčne bolezni                                           |                                           |                                 | poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                             | nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                                           |                                 |                                                                                                                                                                | intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |                                                                                  |
| Bolezni prebavil                                        |                                           |                                 | vnetna črevesna bolezen                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                                  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                                           |                                 | zvečane vrednosti jetrnih encimov*                                                                                                                             | avtoimunski hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                                                                                  |
| Bolezni kože in podkožja                                |                                           | pruritus, izpuščaj              | angioedem, psoriza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, psoriaziformen izpuščaj | Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | toksična epidermalna nekroliza |                                                                                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                                           |                                 |                                                                                                                                                                | kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |                                                                                  |
| Bolezni sečil                                           |                                           |                                 |                                                                                                                                                                | glomerulonefritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                                                                                  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | reakcije na mestu injiciranja (vključno s | pireksija                       |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                                                  |

| Organski sistem | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do<br>< 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do<br>< 1/100 | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000 | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče<br>oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                 | krvavitvij<br>o,<br>podplutba<br>mi,<br>eritemom,<br>srbenjem,<br>bolečino<br>in<br>oteklino)* |                                 |                                   |                                    |                          |                                                                                  |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z zdravilom Enbrel do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z zdravilom Enbrel, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriazom v plakih, zdravljenih z zdravilom Enbrel v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psorize, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z zdravilom Enbrel, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale zdravilo Enbrel, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih s psoriazom v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemale zdravilo Enbrel do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis,

pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z zdravilom Enbrel, metotreksatom ali kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Enbrel, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo zdravila Enbrel so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Enbrel lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsa.

V povezavi z zdravilom Enbrel so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli Enbrel, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno polovica vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvoverižni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri zdravilu Enbrel in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri zdravilu Enbrel in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri zdravilu Enbrel v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Enbrel na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusom podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo

dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejemali zdravilo Enbrel in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim zdravilom Enbrel in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev < 1000/mm<sup>3</sup>). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z zdravilom Enbrel v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih zdravila Enbrel pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so zdravilo Enbrel prejemali 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg zdravila Enbrel 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za zdravilo Enbrel ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazi v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba regije Fc imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovni čas zdravila v serumu.

#### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazi v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept lahko tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z

ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazom v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psoriazom v plakih.

#### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke zdravila Enbrel po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: zdravilo Enbrel 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za zdravilo Enbrel proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Enbrel, je do 3. in 6. meseca doseglo 70 % odziv na zdravljenje po kriterijih ACR, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na zdravilu Enbrel se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za zdravilo Enbrel so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh merilih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v merila odziva po ACR niso vključena, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na zdravilu Enbrel v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

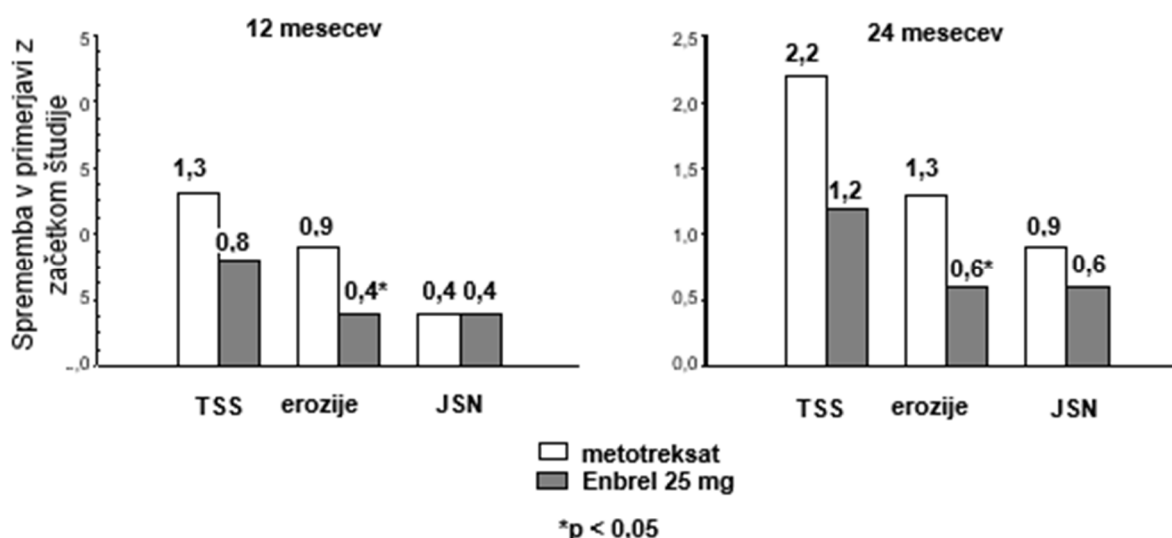
Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Enbrel so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z zdravilom Enbrel je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost zdravila Enbrel z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg zdravila Enbrel so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg zdravila Enbrel, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg zdravila Enbrel so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih – približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS – total Sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek zdravila Enbrel je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka zdravila Enbrel je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih.

Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg zdravila Enbrel niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

#### Radiografsko napredovanje: primerjava zdravila Enbrel z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z zdravilom Enbrel (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z zdravilom Enbrel in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

#### Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let

| Opazovani dogodek               | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b>   |                          |                              |                                               |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                       | 74,5 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                       | 63,2 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                       | 39,8 % <sup>†,ϕ</sup>                         |
| <b>DAS</b>                      |                          |                              |                                               |
| ocena v izhodišču <sup>b</sup>  | 5,5                      | 5,7                          | 5,5                                           |
| ocena po 52 tednih <sup>b</sup> | 3,0                      | 3,0                          | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                            |
| remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                         | 37 % <sup>†,ϕ</sup>                           |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                              |                                               |
| v izhodišču                     | 1,7                      | 1,7                          | 1,8                                           |

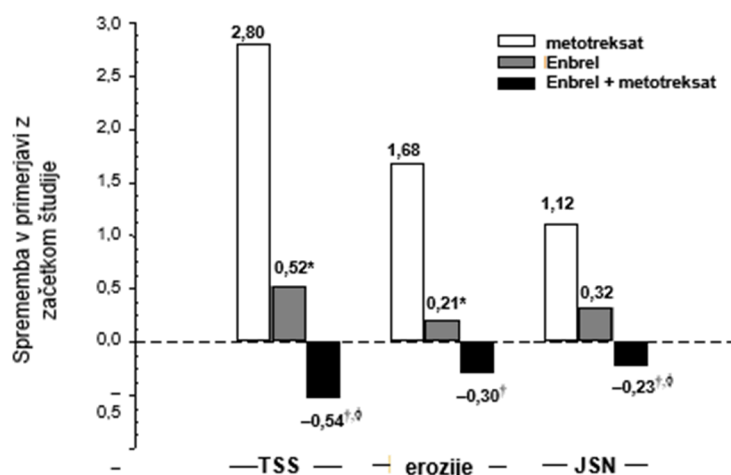
**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek | metotreksat<br>(n = 228) | zdravilo Enbrel<br>(n = 223) | zdravilo Enbrel +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| po 52 tednih      | 1,1                      | 1,0                          | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                            |

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.  
b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS – disease activity score) so povprečne vrednosti.  
c: Remisija je definirana kot DAS < 1,6.  
Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metotreksatom in ϕ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Enbrel, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med zdravilom Enbrel, metotreksatom in kombinacijo zdravila Enbrel in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* = p < 0,05 za primerjavo zdravila Enbrel z metotreksatom, † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z metotreksatom in ϕ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije zdravila Enbrel + metotreksat z zdravilom Enbrel.

Pomembne prednosti zdravila Enbrel v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z zdravilom Enbrel ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z zdravilom Enbrel pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS ≤ 0,5) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala zdravilo Enbrel v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali zdravilo Enbrel ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %, p < 0,05). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z zdravilom Enbrel in monoterapijo z metotreksatom (p < 0,05). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.



Varnost in učinkovitost 50 mg zdravila Enbrel (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z zdravilom Enbrel je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama. Ugotovili so, da je enkratna injekcija 50 mg/ml zdravila Enbrel bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera. Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke zdravila Enbrel po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC - psoriatic arthritis response criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### **Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa | Odstotek bolnikov  |                                         |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
|                               | placebo<br>n = 104 | zdravilo Enbrel <sup>a</sup><br>n = 101 |
| <b>ACR 20</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 15                 | 59 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 13                 | 50 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 50</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 4                  | 38 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 4                  | 37 <sup>b</sup>                         |
| <b>ACR 70</b>                 |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 0                  | 11 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 1                  | 9 <sup>c</sup>                          |
| <b>PsARC</b>                  |                    |                                         |
| 3. mesec                      | 31                 | 72 <sup>b</sup>                         |
| 6. mesec                      | 23                 | 70 <sup>b</sup>                         |

a: 25 mg zdravila Enbrel subkutano dvakrat na teden

b:  $p < 0,001$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

c:  $p < 0,01$ , zdravilo Enbrel v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Zdravilo Enbrel je bilo pomembno boljše kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ.

Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Enbrel, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek zdravila Enbrel na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| čas       | placebo<br>(n = 104) | etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka.

a.  $p = 0,0001$ .

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristni učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti zdravila Enbrel pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

*Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost zdravila Enbrel pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg zdravila Enbrel dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z zdravilom Enbrel. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS - visual analogue scale) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna vrednost VAS za bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj po indeksu Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. Sto osemtrideset (138) bolnikov je prejemale 25 mg odmerke zdravila Enbrel (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS – assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju zdravila Enbrel prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

| <b>Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom</b> |                    |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                                                                               | Odstotek bolnikov  |                            |
| Odziv ankilozirajočega spondilitisa                                                           | placebo<br>n = 139 | zdravilo Enbrel<br>n = 138 |
| ASAS 20                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 22                 | 46 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 27                 | 60 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 23                 | 58 <sup>a</sup>            |
| ASAS 50                                                                                       |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 7                  | 24 <sup>a</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 13                 | 45 <sup>a</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 10                 | 42 <sup>a</sup>            |
| ASAS 70:                                                                                      |                    |                            |
| 2 tedna                                                                                       | 2                  | 12 <sup>b</sup>            |
| 3 meseci                                                                                      | 7                  | 29 <sup>b</sup>            |
| 6 mesecev                                                                                     | 5                  | 28 <sup>b</sup>            |
| a: p < 0,001, zdravilo Enbrel proti placebu                                                   |                    |                            |
| b: p = 0,002, zdravilo Enbrel proti placebu                                                   |                    |                            |

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli zdravilo Enbrel, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki ob izhodišču so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja zdravila Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

#### *Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom*

##### Študija 1

Učinkovitost zdravila Enbrel so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondiloartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - assessment of spondyloarthritis international society) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z zdravilom Enbrel je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | placebo<br>n = 106 do 109* | zdravilo Enbrel<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>                  |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>                  |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>                  |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>                  |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>                  |

\* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek.

\*\* ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondiloartritisa

\*\*\* Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  oziroma c:  $< 0,05$  med zdravilom Enbrel in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondiloartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enbrel ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je zdravilo Enbrel od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI - Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli Enbrel, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjeno z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

## Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila Enbrel in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS – ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

Dvesto devet (209) odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondiloartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondiloartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP – high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti

sedimentacije eritrocitov (ESR - erythrocyte sedimentation rate) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila Enbrel doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Enbrel.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 16 tednov (95 % IZ: 13–24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušanih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom Enbrel (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušanih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4–8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba zdravila Enbrel je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI < 50 ali PGA [PGA – physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti zdravila Enbrel v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali zdravilo Enbrel z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost zdravila Enbrel ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerka zdravila Enbrel ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Zdravilo Enbrel so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov zdravila Enbrel. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z zdravilom Enbrel (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg zdravila Enbrel ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmere 50 mg zdravila Enbrel ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg zdravila Enbrel enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                     | -----Študija 2-----<br>-----    |                              |                     |                     |                     | -----Študija 3-----<br>-----    |                              |                       | -----Študija 4-----<br>-----   |                              |                                  |                       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                               | Placebo<br>n = 166<br>12. teden | -----zdravilo<br>Enbrel----- |                     |                     |                     | Placebo<br>n = 193<br>12. teden | -----zdravilo<br>Enbrel----- |                       | Placebo<br>n = 46<br>12. teden | -----zdravilo<br>Enbrel----- |                                  |                       |
|                                               |                                 | 25 mg<br>2x/teden            |                     | 50 mg<br>2x/teden   |                     |                                 | 25 mg<br>2x/tede<br>n        | 50 mg<br>2x/tede<br>n |                                | 50 mg<br>1x/tede<br>n        |                                  | 50 mg<br>1x/tede<br>n |
|                                               |                                 | n = 16<br>12. teden          | n = 16<br>24. teden | n = 16<br>12. teden | n = 16<br>24. teden |                                 | n = 196<br>12. teden         | n = 196<br>12. teden  |                                | n = 96<br>12. teden          | n = 90<br>24. teden <sup>a</sup> |                       |
| PASI 50                                       | 14                              | 58*                          | 70                  | 74*                 | 77                  | 9                               | 64*                          | 77*                   | 9                              | 69*                          | 83                               |                       |
| PASI 75                                       | 4                               | 34*                          | 44                  | 49*                 | 59                  | 3                               | 34*                          | 49*                   | 2                              | 38*                          | 71                               |                       |
| DSGA <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5                               | 34*                          | 39                  | 49*                 | 55                  | 4                               | 39*                          | 57*                   | 4                              | 39*                          | 64                               |                       |

\* $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

a. V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg zdravila Enbrel dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

b. Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali zdravilo Enbrel, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil do vključno 24. tedna zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $PASI \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z zdravilom Enbrel pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmere zdravila Enbrel po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z zdravilom Enbrel (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali

50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali zdravilo Enbrel brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti zdravilu Enbrel*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa niso bila nevtralizirajoča in so na splošno prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pri bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z etanerceptom v odobrenih odmerkih do 12 mesecev, je bila kumulativna pogostnost protiteles proti etanerceptu približno 6 % pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, 7,5 % pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, 2 % pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, 7 % pri bolnikih s psoriazom, 9,7 % pri bolnikih z otroško psoriazom in 4,8 % pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Delež bolnikov, pri katerih so se pojavila protitelesa proti etanerceptu v dolgoročnejših preskušanjih (do 3,5 leta), se po pričakovanjih sčasoma povečuje. Vendar je bila pojavnost protiteles, odkritih ob vsakem periodičnem določanju, zaradi njihove začasne narave pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in bolnikih s psoriazom manjša od 7 %.

V dolgoročni študiji psorize, v kateri so bolniki dobivali po 50 mg etanercepta dvakrat na teden 96 tednov, je bila pojavnost protiteles, ki so jih našli pri posameznem periodičnem določanju, do približno 9 %.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost zdravila Enbrel je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) zdravila Enbrel subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na zdravilo Enbrel na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z zdravilom Enbrel, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo – pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot  $\geq 30$  % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in  $\geq 30$  % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot  $\geq 30$  % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in  $\geq 30$  % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na zdravilu Enbrel, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagon bolezni  $\geq 116$  dni pri bolnikih na zdravilu Enbrel in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični

odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na zdravlilu Enbrel, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z zdravilom Enbrel zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z zdravilom Enbrel v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z zdravilom Enbrel v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogostejše poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino ( $n = 127$ ) se je z zdravilom Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo zdravilo Enbrel, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati zdravilo Enbrel po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati zdravilo Enbrel (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali zdravilo Enbrel, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagon bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagon bolezni po odtegnitvi zdravila Enbrel je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z zdravilom Enbrel niso odzvali na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z zdravilom Enbrel. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka zdravila Enbrel po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazom v plakih*

Učinkovitost zdravila Enbrel so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazom v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.



Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z zdravilom Enbrel kot v skupini s placebom.

| Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazo v plakih |                                                              |                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                        | zdravilo Enbrel<br>0,8 mg/kg enkrat na<br>teden<br>(n = 106) | placebo<br>(n = 105) |
| PASI 75, n (%)                                         | 60 (57 %)a                                                   | 12 (11 %)            |
| PASI 50, n (%)                                         | 79 (75 %)a                                                   | 24 (23 %)            |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%)                    | 56 (53 %)a                                                   | 14 (13 %)            |

Okrajšava: sPGA – statična zdravnikova splošna ocena

a.  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli zdravilo Enbrel v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z zdravilom Enbrel. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost zdravila Enbrel, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazo v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z zdravilom Enbrel so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg zdravila Enbrel je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih 1,65–0,66 µg/ml, površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6$  µg·h/ml.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z zdravilom Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 50 mg

enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , pri uporabi zdravila Enbrel v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

### Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

### Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegov razpolovni čas je dolg in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritismom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika zdravila Enbrel pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

### Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

#### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Pediatrična populacija

#### *Otroci z juvenilnim idiopatskim artritismom*

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg zdravila Enbrel/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritismom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritismom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne

koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti zdravila Enbrel ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Zdravilo Enbrel se ni izkazalo za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih niso opravili.

Zdravilo Enbrel ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, zdravilo Enbrel ni povzročilo toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

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

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Enbrel se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

Vložke za odmernik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Vložek za odmernik z vstavljen 25 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Enbrel. Napolnjena injekcijska brizga v vložku za odmernik je izdelana iz prozornega stekla tipa I s pritrjeno iglo velikosti 27 G iz nerjavečega jekla, togim pokrovčkom za iglo in gumijastim zamaškom. Togi pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje posušen naravni kavčuk (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Škatla vsebuje 4, 8 ali 24 vložkov za odmernik zdravila Enbrel z 8, 16 ali 48 alkoholnimi blazinicami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Vložek za odmernik z vstavljen 50 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Enbrel. Napolnjena injekcijska brizga v vložku za odmernik je izdelana iz prozornega stekla tipa I s pritrjeno iglo velikosti 27 G iz nerjavečega jekla, togim pokrovčkom za iglo in gumijastim zamaškom. Togi pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje posušen naravni kavčuk (derivat lateksa). Glejte poglavje 4.4.

Škatla vsebuje 2, 4 ali 12 vložkov za odmernik zdravila Enbrel s 4, 8 ali 24 alkoholnimi blazinicami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

#### Navodila za uporabo in ravnanje

Pred injiciranjem je treba vložke za odmernik zdravila Enbrel segreti na sobno temperaturo (počakati približno 15 do 30 minut). Med čakanjem, da se vložek za odmernik segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Pri pogledu skozi okence za pregledovanje mora biti raztopina bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine.

Obsežna navodila za pripravo in aplikacijo zdravila Enbrel v vložku za odmernik so navedena v Navodilu za uporabo in Priročniku za uporabo, ki je priložen pripomočku SMARTCLIC.

To zdravilo (vložek za odmernik) je namenjeno samo za enkratno uporabo skupaj s pripomočkom SMARTCLIC.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. februar 2000

Datum zadnjega podaljšanja: 26. november 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 V8F8  
Irska

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred začetkom uporabe etanercepta v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa,

vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju tveganja za resne okužbe in zagotovitvi sledljivosti zdravila, ki vsebuje etanercept.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je etanercept na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali etanercept, in vsi bolniki, ki bodo uporabljali etanercept, prejeli v nadaljevanju navedeno izobraževalno gradivo oziroma imeli do njega dostop.

- Kartica za bolnika
  - Kartice prejmejo zdravniki, ki predpisujejo etanercept, z namenom, da jih razdelijo bolnikom, ki prejemajo etanercept. Ta kartica vsebuje naslednje pomembne podatke o varnosti za bolnike:
    - informacijo, da zdravljenje z etanerceptom lahko poveča tveganje za okužbo;
    - znake ali simptome varnostnega tveganja in informacije o tem, kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca;
    - navodila za beleženje lastniškega imena in številke serije zdravila za zagotovitev sledljivosti;
    - kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal etanercept.



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/002****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila Enbrel vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
prašek: manitol, saharoza in trometamol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za injiciranje  
4 viala s praškom  
8 alkoholnih zložencev

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.  
Po pripravi naj se raztopina zdravila Enbrel po možnosti uporabi takoj (v največ 6 urah).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Za injiciranje zdravila Enbrel boste potrebovali tudi 1 ml vode za injekcije in injekcijsko brizgo.

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE – EU/1/99/126/002**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA PODSTAVKU - EU/1/99/126/002**

**1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/003-005****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila Enbrel vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
prašek: manitol, saharoza in trometamol  
vehikel: voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

4 viale s praškom  
4 napolnjene injekcijske brizge z 1 ml vehikla  
4 igle iz nerjavečega jekla  
4 adapterji za viale  
8 alkoholnih blazinic

8 vial s praškom  
8 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla  
8 igel iz nerjavečega jekla  
8 adapterjev za viale  
16 alkoholnih blazinic

24 vial s praškom  
24 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla  
24 igel iz nerjavečega jekla  
24 adapterjev za viale  
48 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Po pripravi naj se raztopina zdravila Enbrel po možnosti uporabi takoj (v največ 6 urah).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/003 4 vial  
EU/1/99/126/004 8 vial  
EU/1/99/126/005 24 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**



|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16.    PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|------------------------------------------|

Enbrel 25 mg

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>17.    EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>18.    EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|-----------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE – EU/1/99/126/003-005**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE – EU/1/99/126/003-005**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za Enbrel  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA PODSTAVKU - EU/1/99/126/003-005**

**1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
etanercept

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg napolnjena injekcijska brizga)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Enbrel vsebuje 25 mg etanercepta.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

4 napolnjene injekcijske brizge  
4 alkoholne blazinice

8 napolnjenih injekcijskih brizg  
8 alkoholnih blazinic

12 napolnjenih injekcijskih brizg  
12 alkoholnih blazinic

24 napolnjenih injekcijskih brizg  
24 alkoholnih blazinic

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:  
Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika).  
Injicirajte počasi, pod kotom 45 do 90 stopinj proti koži.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/013 4 napolnjene injekcijske brizge  
EU/1/99/126/014 8 napolnjenih injekcijskih brizg  
EU/1/99/126/015 24 napolnjenih injekcijskih brizg  
EU/1/99/126/026 12 napolnjenih injekcijskih brizg

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 25 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg napolnjena injekcijska brizga)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 25 mg injekcija  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

25 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/016-018 (50 mg napolnjena injekcijska brizga)****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Enbrel vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2 napolnjeni injekcijski brizgi  
2 alkoholni blazinici

4 napolnjene injekcijske brizge  
4 alkoholne blazinice

12 napolnjenih injekcijskih brizg  
12 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:  
Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).  
Injicirajte počasi, pod kotom 45 do 90 stopinj proti koži.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/016 2 napolnjeni injekcijski brizgi  
EU/1/99/126/017 4 napolnjene injekcijske brizge  
EU/1/99/126/018 12 napolnjenih injekcijskih brizg

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI – EU/1/99/126/016-018 (50 mg napolnjena injekcijska brizga)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 50 mg injekcija  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/019-021 (50 mg napolnjeni injekcijski peresnik)****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Enbrel vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:

saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC)

2 napolnjena injekcijska peresnika MYCLIC

2 alkoholni blazinici

4 napolnjeni injekcijski peresniki MYCLIC

4 alkoholne blazinice

12 napolnjenih injekcijskih peresnikov MYCLIC

12 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:

Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/019 2 napolnjena injekcijska peresnika  
EU/1/99/126/020 4 napolnjeni injekcijski peresniki  
EU/1/99/126/021 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 50 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU– EU/1/99/126/019-021  
(50 mg napolnjeni injekcijski peresnik)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

MYCLIC



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/022 (za uporabo pri otrocih)****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala zdravila Enbrel vsebuje 10 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
prašek: manitol, saharoza in trometamol  
vehikel: voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

4 viala s praškom  
4 napolnjene injekcijske brizge z 1 ml vehikla  
4 igle iz nerjavečega jekla  
4 adapterji za viala  
8 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

10-mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih s predpisanim odmerkom 10 mg ali manj.  
Upoštevajte navodila zdravnika.

Ena viala je namenjena samo za aplikacijo enega odmerka enemu bolniku. Vsebino, ki po aplikaciji predpisanega odmerka morda ostane v viali, je treba zavreči.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Po pripravi naj se raztopina zdravila Enbrel po možnosti uporabi takoj (v največ 6 urah).

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/022

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE – EU/1/99/126/022 (za uporabo pri otrocih)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 10 mg prašek za raztopino za injiciranje  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI INJEKCIJSKE BRIZGE – EU/1/99/126/022 (za uporabo pri otrocih)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za Enbrel  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA PODSTAVKU - EU/1/99/126/022 (za uporabo pri otrocih)**

**1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI – EU/1/99/126/023-025 (25 mg napolnjeni injekcijski peresnik)****1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Enbrel vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC)

4 napolnjeni injekcijski peresniki MYCLIC  
4 alkoholne blazinice

8 napolnjenih injekcijskih peresnikov MYCLIC  
8 alkoholnih blazinic

24 napolnjenih injekcijskih peresnikov MYCLIC  
24 alkoholnih blazinic

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:  
Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/023 4 napolnjeni injekcijski peresniki  
EU/1/99/126/024 8 napolnjenih injekcijskih peresnikov  
EU/1/99/126/025 24 napolnjenih injekcijskih peresnikov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.



|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU– EU/1/99/126/023-025  
(25 mg napolnjeni injekcijski peresnik)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

25 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

MYCLIC

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – EU/1/99/126/027-029 (25 mg vložek za odmernik)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik  
etanercept

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En vložek za odmernik zdravila Enbrel vsebuje 25 mg etanercepta.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

4 vložki za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
8 alkoholnih blazinic

8 vložkov za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
16 alkoholnih blazinic

24 vložkov za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
48 alkoholnih blazinic

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:  
Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Vložke za odmernik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/027 4 vložki za odmernik  
EU/1/99/126/028 8 vložkov za odmernik  
EU/1/99/126/029 24 vložkov za odmernik

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – EU/1/99/126/030-032 (50 mg vložek za odmernik)**

### **1. IME ZDRAVILA**

Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik  
etanercept

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En vložek za odmernik zdravila Enbrel vsebuje 50 mg etanercepta.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Druge sestavine zdravila Enbrel so:  
saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev  
hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

2 vložka za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
4 alkoholne blazinice

4 vložki za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
8 alkoholnih blazinic

12 vložkov za odmernik za enkratno uporabo, samo za uporabo v pripomočku SMARTCLIC  
24 alkoholnih blazinic

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Nasvet za injiciranje:  
Raztopino injicirajte, ko se segreje na sobno temperaturo (15 do 30 minut po tem, ko ste zdravilo vzeli  
iz hladilnika).

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Vložke za odmernik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/126/030 2 vložka za odmernik  
EU/1/99/126/031 4 vložki za odmernik  
EU/1/99/126/032 12 vložkov za odmernik

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Enbrel 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VLOŽKU ZA ODMERNIK**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Enbrel 25 mg injekcija  
Enbrel 50 mg injekcija  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,5 ml  
1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

konica igle

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 25 mg prašek za raztopino za injiciranje etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:

- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.

- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerikoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## Nosečnost in dojenje

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejele zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

#### Psoriza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

Prašek morate pred uporabo raztopiti. **Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.** Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Alergijske reakcije**

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi



multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).

- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): prenehanje tvorbe novih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Enbrel**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Priporočljivo je, da pripravljeno raztopino zdravila Enbrel nemudoma uporabite. Raztopina je uporabna največ 6 ur, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev.

Raztopino zdravila Enbrel, ki je v 6 urah po pripravi niste injicirali, previdno zavrzite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Enbrel**

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. Ena viala zdravila Enbrel 25 mg vsebuje 25 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so:

prašek: manitol (E421), saharoza in trometamol.

### **Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Enbrel 25 mg je na voljo v obliki belega praška za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Eno pakiranje vsebuje 4 enoodmerne viala in 8 alkoholnih blazinic.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## 7. Navodila za uporabo

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

- a. Uvod
- b. Priprava na injiciranje
- c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje
- d. Dodajanje vode za injekcije
- e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz vial
- f. Izbira mesta injiciranja
- g. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel
- h. Odstranjevanje odpadkov

### a. Uvod

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila Enbrel. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki samoinjiciranja ali dajanja injekcij otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila Enbrel.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

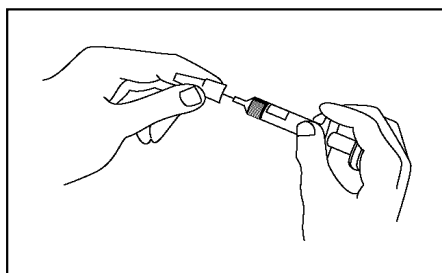
### b. Priprava na injiciranje

- Temeljito si umijte roke.
- Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
- Vzemite vialo zdravila ENBREL iz hladilnika in jo postavite na ravno površino.
- Potrebujete še naslednje:
  - sterilno injekcijsko brizgo in iglo(e) velikosti 25 x 16 mm ali podobno,
  - vialo ali ampulo vode za injekcije
  - 2 alkoholni blazinici
- Preverite rok uporabnosti na nalepki vial zdravila Enbrel in vode za injekcije. Po preteku označenega meseca in leta ju ne smete uporabiti.

### c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje

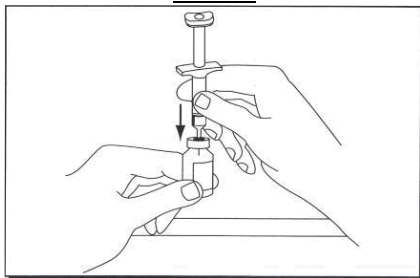
- Z vial zdravila Enbrel odstranite plastično zaporko. Z vrha vial **NE** odstranjujte sivega gumijastega zamaška niti aluminijastega obročka.
- Z novo alkoholno blazinico očistite sivi gumijasti zamašek na viali. Po čiščenju se ga z rokami ne smete več dotikati.
- Preverite, ali je igla na injekcijski brizgi. Če niste prepričani, kako natakčiti iglo, vprašajte zdravnika ali medicinsko sestro.
- S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in pri tem pazite, da se s prsti ne dotaknete igle in da se z iglo ne dotaknete ničesar (glejte sliko 1). Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivate ali zavihate, da ne poškodujete igle.

Slika 1

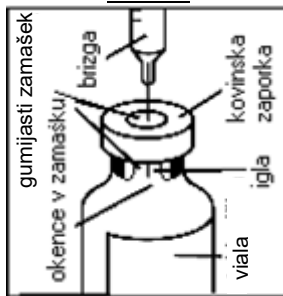


- Preverite, ali brizga vsebuje 1 ml vode za injekcije.
- Če niste prepričani, kako napolniti injekcijsko brizgo, vprašajte zdravnika ali medicinsko sestro.
- Prepričajte se, da v brizgi ni zračnih mehurčkov.
- Ko je viala z zdravilom Enbrel postavljena pokončno na ravni površini, na primer mizi, zabodite iglo brizge naravnost navzdol skozi osrednji obroč sivega zamaška viala (glejte sliko 2). Če držite iglo v pravilnem položaju, boste začutili rahel odpor in potem "pok", ko bo igla predrila osrednji del zamaška. Skozi okence v zamašku preverite, ali vidite konico igle (glejte sliko 3). Če igla ne bo pravilno poravnana, boste pri prodiranju skozi zamašek ves čas čutili odpor in ne bo "poka". Igle ne zabodite pod kotom, ker bi jo lahko tako ukrivili in/ali s tem preprečili pravilno dovajanje vehikla v vialo (glejte sliko 4).

Slika 2

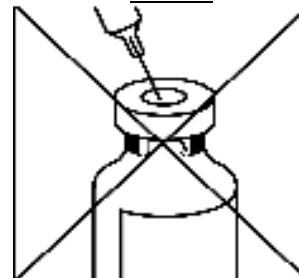


Slika 3



PRAVILNO

Slika 4

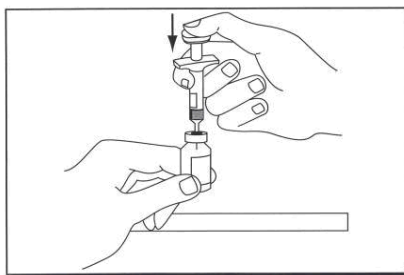


NEPRAVILNO

#### d. Dodajanje vode za injekcije

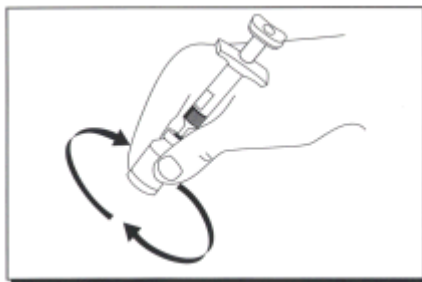
- **ZELO POČASI** potiskajte bat v brizgo, dokler ne iztisnete vse vode za injekcije v vialo. Tako boste zmanjšali penjenje raztopine (nastajanje mehurčkov) (glejte sliko 5).

Slika 5



- Brizgo pustite v viali. Nekajkrat nežno krožno zavrtite vialo, da se prašek raztopi (glejte sliko 6). **NE** stresajte viala. Počakajte, da se ves prašek raztopi (običajno v manj kot 10 minutah). Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do bledo rumena oziroma bledo rjava ter ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene - to je normalno. **NE** uporabite zdravila Enbrel, če se ves prašek v viali ni raztopil v 10 minutah. V tem primeru začnite z novo vialo zdravila Enbrel, vodo za injekcije, brizgo, iglo in blazinicami.

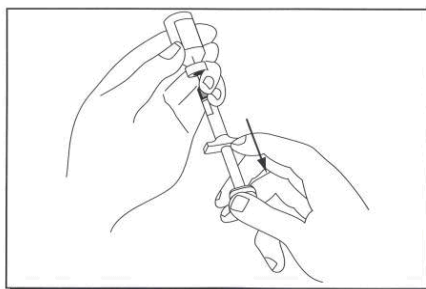
Slika 6



**e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz vial**

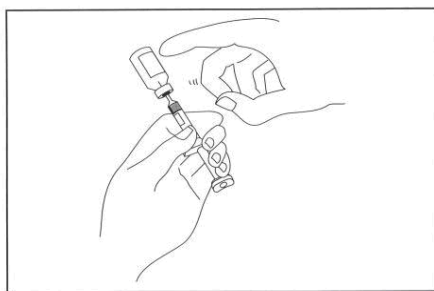
- Ko je igla še vedno v viali, dvignite vialo tako, da bo obrnjena na glavo, približno v višini oči. Počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete raztopino v brizgo (glejte sliko 7). Ko se raven raztopine v viali zniža, morate iglo deloma izvleči, da bo konica igle ostala v tekočini. Za odraslega bolnika izvlecite celotni volumen raztopine, za otroka pa le toliko, kot je določil njegov zdravnik.

Slika 7



- Ko je igla še vedno v viali, preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Rahlo potrkaite po brizgi, da se bodo mehurčki dvignili na vrh brizge, v bližino igle (glejte sliko 8). Počasi pritisnite na bat, da iztisnete mehurčke iz brizge v vialo. Če pri tem v vialo iztisnete tudi raztopino, morate bat ponovno počasi izvleči, da raztopino povlečete nazaj v brizgo.

Slika 8



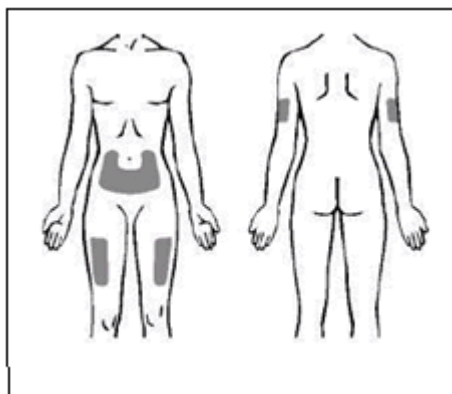
- Iglo povsem izvlecite iz vial. Pri tem zopet pazite, da se igle ne dotaknete ali z njo kam zadenete.

*(Opozorilo: Tudi če ste postopek izvedli pravilno, lahko v viali ostane malo tekočine. To je normalno.)*

**f. Izbira mesta injiciranja**

- Za injiciranje zdravila Enbrel so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 9). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.

Slika 9

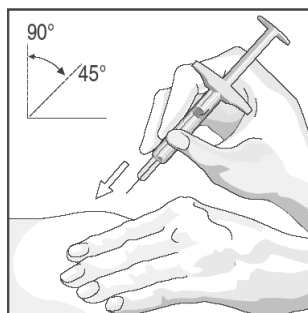


- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. Ne injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
- Če imate vi ali otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

**g. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel**

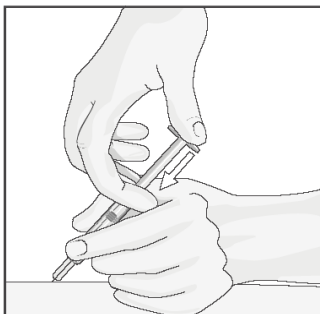
- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo Enbrel, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
- Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
- S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 10). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vas ali otroka najustreznejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 10



- Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 11).

Slika 11



- Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo.
- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite blazinico iz vate. Lahko pride do rahle krvavitve. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Na mesto injiciranja lahko tudi nalepite obliž.

#### **h. Odstranjevanje odpadkov**

- Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Na iglo **nikoli** ponovno ne nameščajte pokrovčka. Uporabljeno iglo in brizgo odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

**Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo Enbrel.**



## Navodilo za uporabo

### Enbrel 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:

- poliartritis (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritis pri bolnikih, starejših od 2 let.
- psoriatičnega artritis pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Lateks:** Gumijasta konica injekcijske brizge je izdelana iz lateksa (posušenega naravnega kavčuka). Obvestite zdravnika, preden boste uporabili zdravilo Enbrel, če bo z injekcijsko brizgo ravnal nekdo, ki ima znano ali možno preobčutljivost (alergijo) na lateks, ali če bo zdravilo Enbrel prejela taka oseba.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom

hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.

- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritismom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritismom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritismom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## Nosečnost in dojenje

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

#### Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri

bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez nje.

Prašek morate pred uporabo raztopiti. **Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.** Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Alergijske reakcije**

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoproteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejema metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).

- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Enbrel**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Priporočljivo je, da pripravljeno raztopino zdravila Enbrel nemudoma uporabite. Raztopina je uporabna največ 6 ur, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev.

Raztopino zdravila Enbrel, ki je v 6 urah po pripravi niste injicirali, previdno zavržite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Enbrel**

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. Ena viala zdravila Enbrel 25 mg vsebuje 25 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so:

prašek: manitol (E421), saharoza in trometamol;

vehikel: voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Enbrel 25 mg je na voljo v obliki belega praška in vehikla za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Eno pakiranje vsebuje 4, 8 ali 24 enodmernih vial, 4, 8 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg z vodo za injekcije, 4, 8 ali 24 igel, 4, 8 ali 24 adapterjev za viala in 8, 16 ali 48 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610



**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## 7. Navodila za uporabo

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

- a. Uvod
- b. Priprava na injiciranje
- c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje
- d. Dodajanje vehikla
- e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz viale
- f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo
- g. Izbira mesta injiciranja
- h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel
- i. Odstranjevanje odpadkov

### a. Uvod

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila Enbrel. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki samoinjiciranja ali dajanja injekcij otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila Enbrel.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

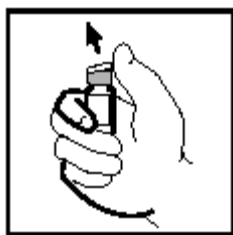
### b. Priprava na injiciranje

- Temeljito si umijte roke.
- Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
- Podstavek z zdravilom mora vsebovati vse spodaj navedene pripomočke (če jih ne, ne uporabite zdravila in se posvetujte s farmacevtom). Vedno uporabljajte le naštete pripomočke. **NE** uporabljajte drugih brizg.
  - 1 viala zdravila Enbrel*
  - 1 napolnjena injekcijska brizga z bistro, brezbarvno tekočino (vodo za injekcije)*
  - 1 igla*
  - 1 adapter za vialo*
  - 2 alkoholni blazinici*
- Preverite rok uporabnosti na nalepki viale in brizge. Po preteku označenega meseca in leta ju ne smete uporabiti.

### c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje

- S podstavka vzemite vso vsebino.
- Z viale zdravila Enbrel odstranite plastično zaporko (glejte sliko 1). Z vrha viale **NE** odstranjajte sivega gumijastega zamaška niti aluminijastega obročka.

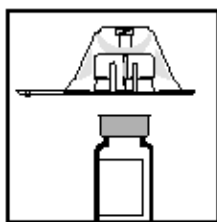
Slika 1



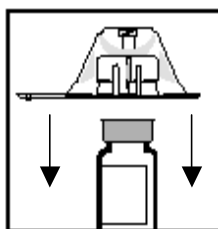
- Z novo alkoholno blazinico očistite sivi gumijasti zamašek na viali. Po čiščenju se ga ne smete več dotikati z rokami; pazite tudi, da se z njim ne dotaknete drugih površin.

- Vialo postavite pokonci na ravno, čisto površino.
- Odstranite papirnato prevleko embalaže, v kateri je adapter za vialo.
- Adapter vialo pustite v plastični embalaži in ga položite na vrh vialo zdravila Enbrel tako, da bo konica adapterja vialo poravnana z dvignjenim delom zamaška na viali (glejte sliko 2).
- Na ravni površini z eno roko čvrsto primite vialo. Z drugo roko **MOČNO** pritisnite embalažo z adapterjem **NARAVNOST NAVZDOL**, dokler ne začutite, da je konica adapterja predrila gumijasti zamašek vialo in **OBČUTITE TER SLIŠITE**, da je **ADAPTER NAMEŠČEN** (glejte sliko 3). Adapterja **NE POTISKAJTE** pod kotom (glejte sliko 4). Pomembno je, da konica adapterja v celoti preдре gumijasti zamašek vialo.

Slika 2

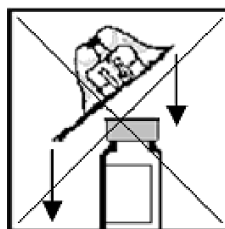


Slika 3



**PRAVILNO**

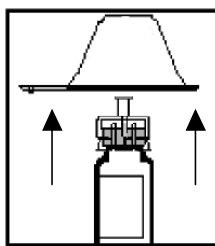
Slika 4



**NEPRAVILNO**

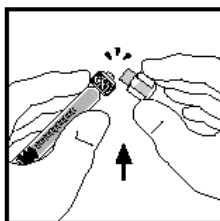
- Z eno roko še vedno držite vialo, z drugo pa odstranite plastično embalažo z adapterja (glejte sliko 5).

Slika 5



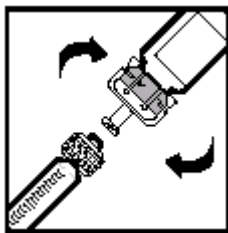
- S konice injekcijske brizge odstranite zaščitni pokrovček, tako da prelomite belo kapico na perforiranem delu. To naredite tako, da držite omot in z drugo roko sukate belo kapico gor in dol, dokler se ne prelomi (glejte sliko 6). **NE odstranjujte belega omota, ki ostane na brizgi.**

Slika 6



- Če je zaščitni pokrovček že prelomljen na perforiranem delu, injekcijske brizge ne smete uporabiti. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.
- Z držanjem steklenega dela brizge (ne belega omota) v eni roki in adapterja vialo (ne same vialo) v drugi brizgo spojite z adapterjem tako, da vstavite njeno konico v odprtino na adapterju in jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).

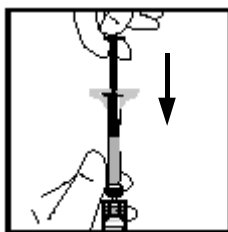
Slika 7



**d. Dodajanje vehikla**

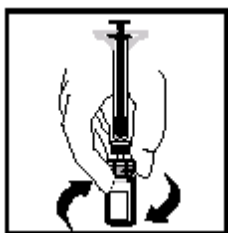
- Medtem ko držite vialo pokonci na ravni površini, potiskajte bat brizge **ZELO POČASI**, dokler ni ves vehikel v viali. Tako boste zmanjšali penjenje raztopine (nastajanje mehurčkov) (glejte sliko 8).
- Ko je vehikel dodan zdravilu Enbrel, se lahko zgodi, da se bat brizge sam pomakne navzgor. Do tega pride zaradi zračnega pritiska, to naj vas ne skrbi.

Slika 8



- Medtem ko je brizga še vedno v viali, nekajkrat nežno krožno zavrtite vialo, da se prašek raztopi (glejte sliko 9). **NE** stresajte vialo. Počakajte, da se ves prašek raztopi (običajno v manj kot 10 minutah). Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene - to je normalno. **NE** uporabite zdravila Enbrel, če se ves prašek v viali ni raztopil v 10 minutah. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.

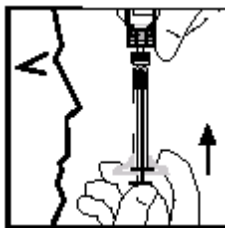
Slika 9



**e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz vial**

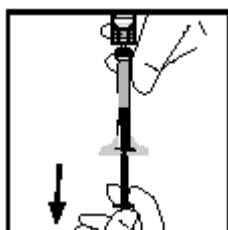
- Ko je brizga še vedno pritrjena na vialo in adapter, primite vialo obrnjeno na glavo, približno v višini oči. Bat brizge potisnite do konca v brizgo (glejte sliko 10).

Slika 10



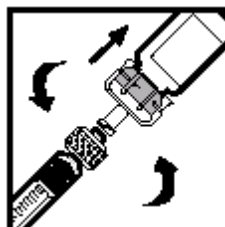
- Nato počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete raztopino v brizgo (glejte sliko 11). Za odraslega bolnika izvlecite celotni volumen raztopine, za otroka pa le toliko, kot je določil njegov zdravnik. Po tem, ko ste potegnili zdravilo Enbrel iz vial, je možno, da je v brizgo prišlo tudi nekaj zraka. To naj vas ne skrbi, ker ga boste kasneje odstranili.

Slika 11



- Vialo še vedno držite zasukano na glavo in odvijte brizgo iz adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer urnega kazalca (glejte sliko 12).

Slika 12



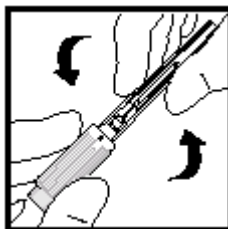
- Napolnjeno injekcijsko brizgo položite na čisto in ravno površino. Pazite, da se konica ničesar ne dotika. Pazite, da ne pritisnete na bat brizge.

*(Opozorilo: Tudi če ste postopek izvedli pravilno, lahko v viali ostane malo tekočine. To je normalno.)*

#### **f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo**

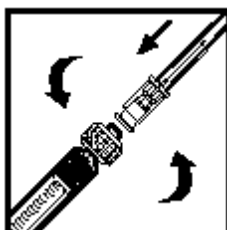
- Igla se nahaja v plastični embalaži, da ostane sterilna.
- Plastično embalažo odprete tako, da z eno roko primete za krajši, širši del. Z drugo roko pa primete za daljši del embalaže.
- Plombo prelomite tako, da upognete daljši del brizge navzdol in nato navzgor, dokler se ne prelomi (glejte sliko 13).

Slika 13



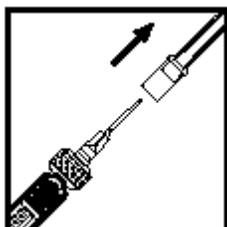
- Po prelomu plombe odstranite krajši, širši del plastične embalaže.
- Igla bo ostala v daljšem delu embalaže.
- Medtem ko držite iglo z neodstranjenim delom embalaže v eni roki, z drugo roko primite brizgo ter vstavite konico brizge v odprtino igle.
- Iglo pritrdite tako, da jo zavrtite v smer urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 14).

Slika 14



- S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in pri tem pazite, da se s prsti ne dotaknete igle in da se z iglo ne dotaknete ničesar (glejte sliko 15). Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivate ali zavihate, da ne poškodujete igle.

Slika 15



- Brizgo obrnite navzgor in odstranite zrak iz nje tako, da počasi pritiskate na bat, dokler ni odstranjen ves zrak (glejte sliko 16).

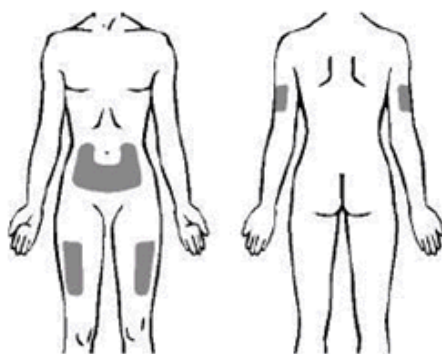
Slika 16



**g. Izbira mesta injiciranja**

- Za injiciranje zdravila Enbrel so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 17). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.

Slika 17

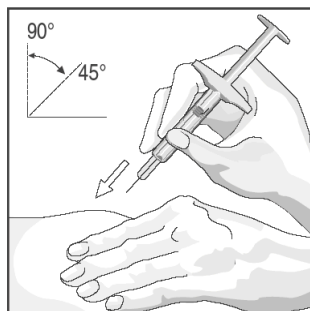


- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. **NE** injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
- Če imate vi ali otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

**h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel**

- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo Enbrel, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
- Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
- S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 18). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vas ali otroka najustreznejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 18



- Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 19).

Slika 19



- Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo.
- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite blazinico iz vate. Lahko pride do rahle krvavitve. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Na mesto injiciranja lahko tudi nalepite obliž.

#### **i. Odstranjevanje odpadkov**

- Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Uporabljeno iglo in brizgi odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

**Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo Enbrel.**



## Navodilo za uporabo

### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom

hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.

- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo Enbrel dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila Enbrel posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## **Druga zdravila in zdravilo Enbrel**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Enbrel vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Napolnjena injekcijska brizga je na voljo v jakostih 25 mg in 50 mg.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

### Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila Enbrel (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

### **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.**

Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

##### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);  
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.

- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe rdečih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):  
karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Enbrel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko brizgo vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v brizgi segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato se priporoča takojšnja uporaba.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Enbrel

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine, ki vsebuje 25 mg etanercepta.

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1,0 ml raztopine, ki vsebuje 50 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Enbrel je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje (raztopino za injiciranje). Eno pakiranje vsebuje 4, 8, 12 ali 24 napolnjenih injekcijskih brizg in 4, 8, 12 ali 24 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Enbrel je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje (raztopino za injiciranje). Eno pakiranje vsebuje



2, 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih brizg in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

**7. Navodila za uporabo**

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

**Uvod****Korak 1: Priprava na injiciranje****Korak 2: Izbira mesta injiciranja****Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila Enbrel****Korak 4: Odstranjevanje odpadkov****Uvod**

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila Enbrel. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki samoinjiciranja ali dajanja injekcij otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila Enbrel.

Raztopine zdravila Enbrel pred uporabo ne smete mešati z drugimi zdravili.

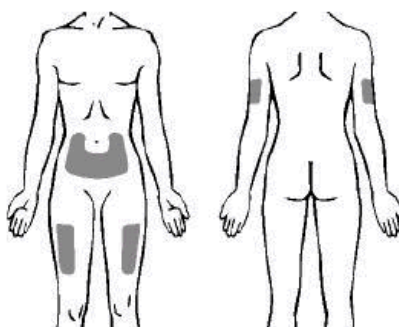
## Korak 1: Priprava na injiciranje

1. Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
2. Škatlo z napolnjenimi injekcijskimi brizgami zdravila Enbrel vzemite iz hladilnika in jo odložite na ravno delovno površino. Potegnite papirnato plast z vrha in strani pretisnega omota, tako da začnete v enem od zgornjih kotov. Iz škatle vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in eno alkoholno blazinico ter ju položite na delovno površino. Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Enbrel ne smete tresti. Papirnato plast pretisnega omota prepognite nazaj in odložite škatlo s preostalimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami nazaj v hladilnik. Glede shranjevanja zdravila Enbrel glejte poglavje 5. Če imate glede shranjevanja kakršnokoli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
3. **Počakajte 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v brizgi segreje na sobno temperaturo.** Med tem časom **NE** odstranjujte pokrovčka z igle. Če počakate, da bo raztopina dosegla sobno temperaturo, bo injekcija za vas manj neprijetna. Zdravila Enbrel ne segrevajte na noben drug način (npr. ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali topli vodi).
4. Pripravite si še druge stvari, ki jih boste potrebovali pri injiciranju, to sta alkoholna blazinica iz škatle z zdravilom Enbrel in kosček vate ali gaze.
5. Umijte si roke z milom in s toplo vodo.
6. Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

## Korak 2: Izbira mesta injiciranja

1. Za injiciranje napolnjene injekcijske brizge zdravila Enbrel so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanem delu nadlakti (glejte sliko 1). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanem delu nadlakti.

Slika 1



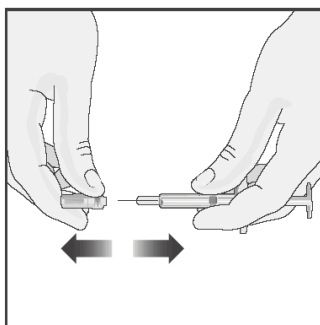
2. Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. Ne injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
3. Če imate vi ali otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

### Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila Enbrel

1. Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo Enbrel, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
2. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite v roke. S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge (glejte sliko 2). **Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivate ali zavihate, da ne poškodujete igle.**

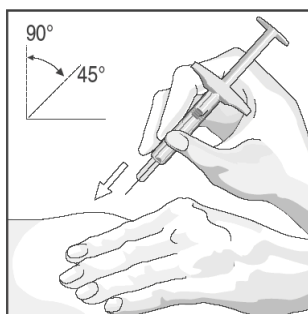
Ko odstranite pokrovček igle, lahko na konici igle opazite kapljico tekočine, kar je normalno. Igle se ne dotikajte in pazite, da ne pride v stik z ničemer. Bata brizge se ne dotikajte, pazite, da z njim kam ne zadenete. V tem primeru lahko pride do uhajanja tekočine iz brizge.

Slika 2



3. Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
4. S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 3). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vas ali otroka najustrežnejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 3



5. Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 4).

Slika 4



6. Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo. Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša krvavitev. Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete kos vate ali gazo. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Če je treba, lahko mesto injiciranja prekrijete z obližem.

#### **Korak 4: Odstranjevanje odpadkov**

- Napolnjena injekcijska brizga je namenjena le za enkratno uporabo. Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Na iglo **NIKOLI** ponovno ne nameščajte pokrovčka. Uporabljeno iglo in brizgo odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

**Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo Enbrel.**

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:

- poliartritis (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritis pri bolnikih, starejših od 2 let.
- psoriatičnega artritis pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.

- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle peresnika MYCLIC je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo Enbrel dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila Enbrel posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.



## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Enbrel vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Predpisali so vam zdravilo Enbrel v jakosti 25 mg. Za 50 mg odmerek je na voljo zdravilo Enbrel jakosti 50 mg.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

### Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

## **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila Enbrel (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psoriazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

## **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

## **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 "Navodila za uporabo".**

Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

## **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

## **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

##### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplota kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);  
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoproteles).

- **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Enbrel**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini in na

napolnjenem injekcijskem peresniku MYCLIC poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeni peresnik vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v peresniku segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato se priporoča takojšnja uporaba.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Enbrel**

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. En napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje 25 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Enbrel je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC) (raztopina za injiciranje). Injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje. Eno pakiranje vsebuje 4, 8 ali 24 injekcijskih peresnikov in 4, 8 ali 24 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**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

## Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## 7. Navodila za uporabo

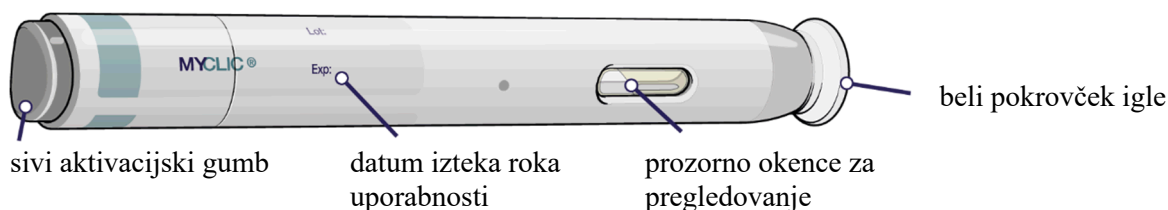
### **Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku** (etanercept) samo za subkutano injiciranje

#### Uvod

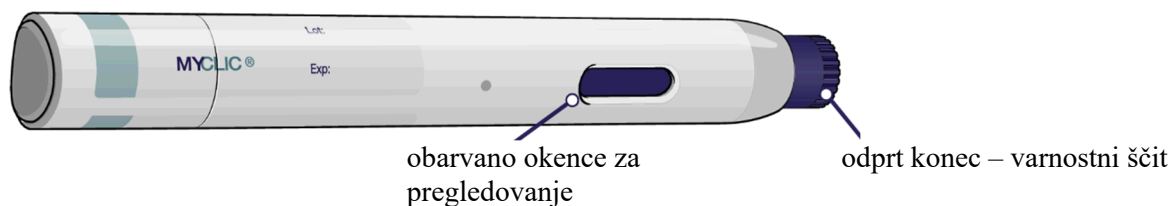
- V spodnjih navodilih je opisana uporaba injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila Enbrel.
- Skrbno preberite ta navodila in jim sledite korak za korakom.
- Zdravnik vam bo povedal, kako si morate injicirati zdravilo Enbrel. Ne poskušajte injicirati zdravila, dokler niste prepričani, da razumete, kako je treba pravilno uporabljati injekcijski peresnik MYCLIC.
- Če imate vprašanja glede načina injiciranja, prosite zdravnika za pomoč.

#### Napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC

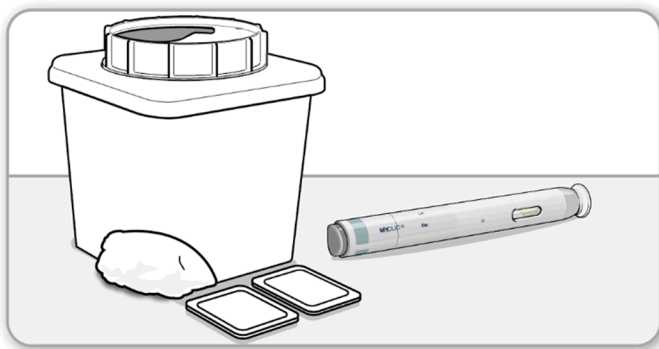
##### Pred injiciranjem



##### Po injiciranju

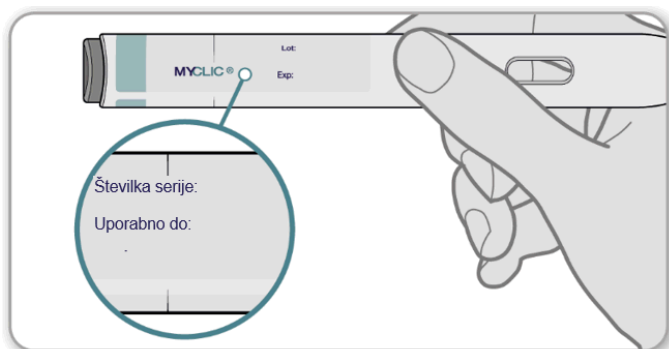


## Korak 1 Priprava na injiciranje zdravila Enbrel



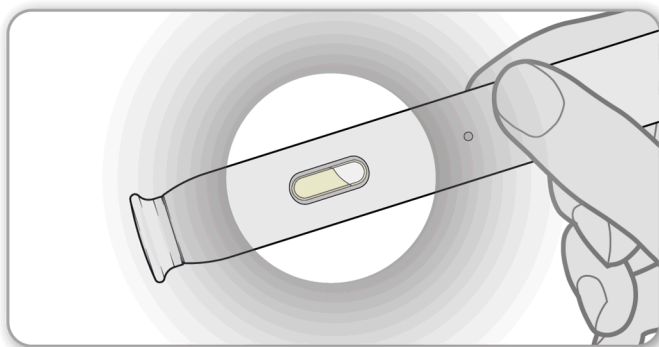
- **Zberite** naslednji pribor za posamezno injiciranje na čisti, dobro osvetljeni, ravni površini:
  - en napolnjen injekcijski peresnik MYCLIC;
  - en alkoholni zloženec;
  - primeren koš za ostre odpadke (ni priložen);
  - čiste kose vate ali blazinice iz gaze (niso priložene).
- **Ne** stresajte injekcijskega peresnika.
- **Ne** odstranjujte belega pokrovčka, dokler vam ni naročeno, da ga odstranite.
- Za prijetnejše injiciranje pustite injekcijski peresnik s pritrjenim belim pokrovčkom na sobni temperaturi 15–30 minut.
- **Ne** segrevajte injekcijskega peresnika na noben drug način.

## Korak 2 Na nalepki preverite datum izteka roka uporabnosti in odmerek



- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto) na nalepki na injekcijskem peresniku.
- **Prepričajte se**, da je na nalepki na injekcijskem peresniku navedena pravilna jakost odmerka.
- Če je rok uporabnosti že potekel ali se odmerek ne ujema z vašim predpisanim odmerkom, **ne** uporabite injekcijskega peresnika in se obrnite na zdravnika za pomoč.

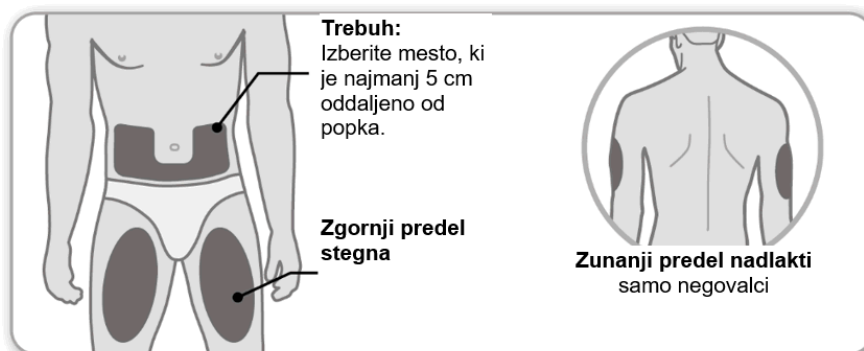
## Korak 3 Preglejte zdravilo





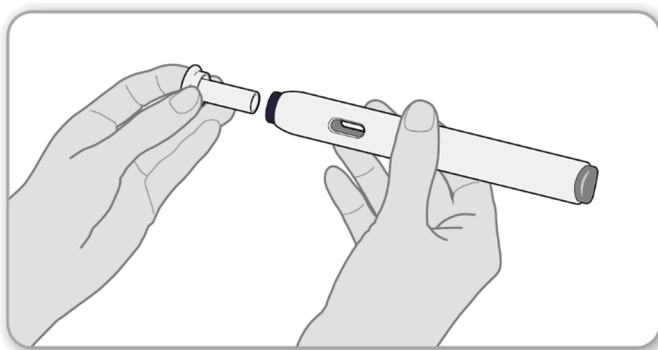
- **Preglejte** zdravilo v injekcijskem peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel.
- Zdravila **ne** uporabite, če je drugačne barve, če je motno ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če imate pomisleke glede izgleda zdravila, se obrnite na zdravnika za pomoč.
- **Opomba:** V okencu boste morda videli zračni mehurček. To je normalno.

#### Korak 4 Izberite mesto injiciranja in ga očistite



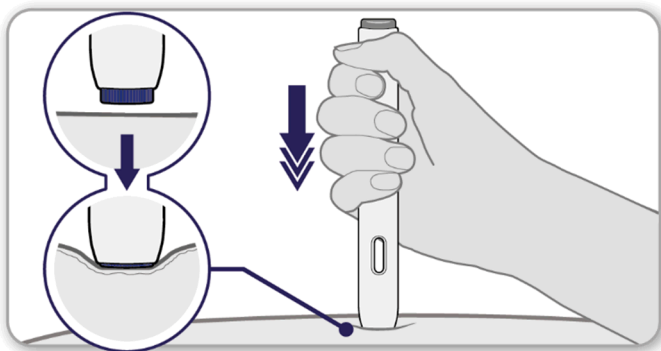
- **Izberite** mesto injiciranja na sredini sprednjega zgornjega dela stegna ali na predelu trebuha, 5 cm proč od popka. Negovalci lahko uporabijo tudi zunanji predel na zadnjem delu nadlakti.
- **Vsako** injekcijo je treba dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. **Ne** injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, poškodovana ali zatrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, **ne** injicirajte v privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži.
- **Očistite** mesto injiciranja z milom in vodo ali alkoholnim zložencem, če ga imate pri roki.
- **Pustite**, da se mesto posuši. Očiščenega mesta injiciranja se **ne** dotikajte, **ne** sušite ga s sušilnikom ali pihajte vanj.

#### Korak 5 Odstranite pokrovček igle



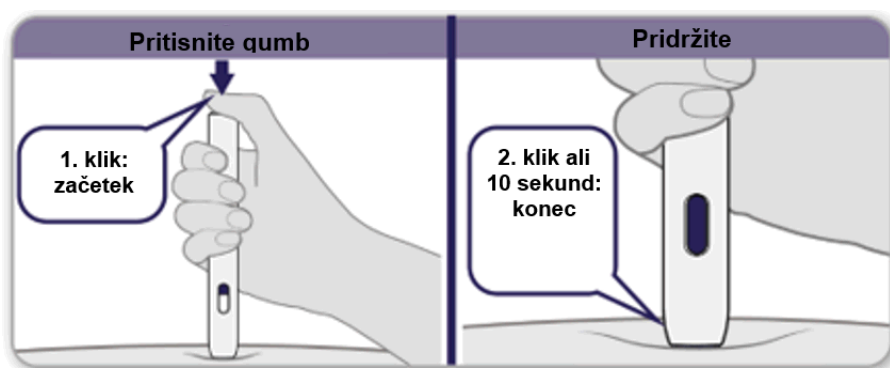
- **Odstranite** beli pokrovček igle, tako da ga potegnete naravnost navzven. Med odstranjevanjem **ne** upogibajte pokrovčka.
  - Ko odstranite pokrovček, ga **ne** natikajte več nazaj.
  - Ko odstranite pokrovček, boste videli vijolični varnostni ščit igle, ki sega nekoliko čez konec peresnika. **Ne** pritiskajte na varnostni ščit na koncu peresnika s prsti ali palcem.
  - Injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če vam pade na tla, ko pokrovček igle ni več nameščen.
- Opomba:** Na konici igle boste morda opazili kapljico tekočine. To je normalno.

## Korak 6 Pritisnite injekcijski peresnik čvrsto ob kožo



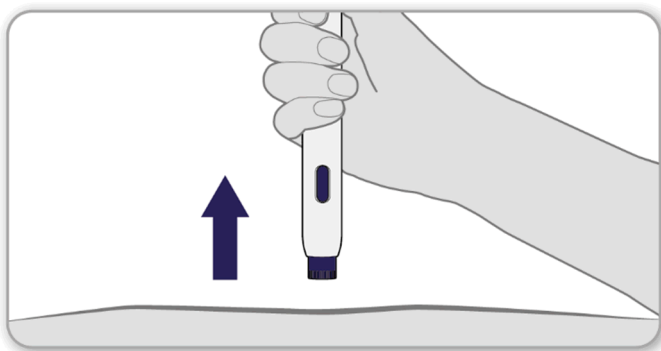
- **Pritisnite** odprti konec peresnika čvrsto ob kožo pod kotom 90 stopinj, tako da vijolični varnostni ščit v celoti izgine v peresnik.  
**Opomba:** Sivi gumb boste lahko pritisnili šele, ko bo varnostni ščit igle v celoti potisnjen v peresnik.  
Če pred injiciranjem stisnete ali raztegnete kožo na predelu, kamor boste injicirali zdravilo, bo mesto injiciranja postalo bolj čvrsto in boste lažje pritisnili gumb za injiciranje.

## Korak 7 Začnite z injiciranjem



- **Pritisnite** sivi gumb v celoti navzdol, dokler ne slišite **klika**. Klik pomeni začetek injiciranja.
- **Še naprej držite** injekcijski peresnik čvrsto ob kožo, dokler ne slišite **drugega klika** oziroma dokler ne mine 10 sekund po prvem kliku (kar se zgodi prej).  
**Opomba:** Če ne morete začeti injiciranja, kot je opisano, pritisnite peresnik močneje ob kožo in nato ponovno pritisnite sivi gumb.

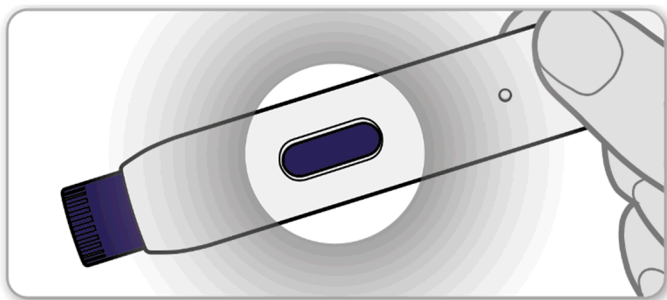
## Korak 8 Umaknite s kože



- **Odstranite** injekcijski peresnik s kože, tako da ga dvignete naravnost navzgor z mesta injiciranja.

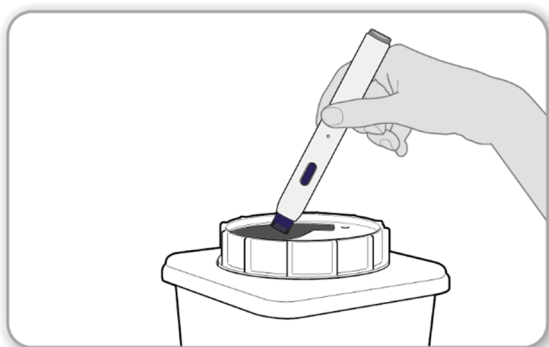
- Vijolični varnostni ščit igle se bo samodejno iztegnil in prekril iglo.

#### Korak 9 Preverite okence za pregledovanje



- **Preverite** okence za pregledovanje na injekcijskem peresniku. To okence mora biti v celoti obarvano vijolično.
- Če okence ni obarvano vijolično, morda niste prejeli celotnega odmerka. Obrnite se na zdravnika za pomoč. **Ne** poskušajte ponovno uporabiti injekcijskega peresnika. **Ne** poskušajte uporabiti drugega injekcijskega peresnika.
- Če na mestu injiciranja opazite kri, na mesto injiciranja 10 sekund pritiskajte s kosom vate ali gazo. **Ne** drgnite mesta injiciranja.  
**Opomba:** Gumb za injiciranje lahko ostane pritisnjen. To je normalno.

#### Korak 10 Zavrzite injekcijski peresnik



- Uporabljeni injekcijski peresnik **zavrzite** skladno z navodili zdravnika. Na injekcijski peresnik **ne** poskušajte znova pritrditi pokrovčka.
- **Ne** pritiskajte na konico varnostnega ščita igle. Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

--konec Navodil za uporabo--

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom

hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.

- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle peresnika MYCLIC je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo Enbrel dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila Enbrel posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## **Druga zdravila in zdravilo Enbrel**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Enbrel vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Predpisali so vam zdravilo Enbrel v jakosti 50 mg. Za 25 mg odmerek je na voljo zdravilo Enbrel jakosti 25 mg.

### **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

### Psoriza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila Enbrel (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiu.

### **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.**

Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

##### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);  
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.

- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe rdečih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):  
karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Enbrel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in na napolnjenem injekcijskem peresniku MYCLIC poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeni peresnik vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v peresniku segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato se priporoča takojšnja uporaba.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Enbrel

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. En napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje 50 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja

Zdravilo Enbrel je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (MYCLIC) (raztopina za injiciranje). Injekcijski peresnik MYCLIC vsebuje bistro, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo raztopino za injiciranje. Eno pakiranje vsebuje 2, 4 ali 12 injekcijskih peresnikov in 2, 4 ali 12 alkoholnih blazinic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

**Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
 Tel: +1800 633 363 (toll free)  
 Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
 Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
 Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
 Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
 Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
 Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
 Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
 Tel. +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

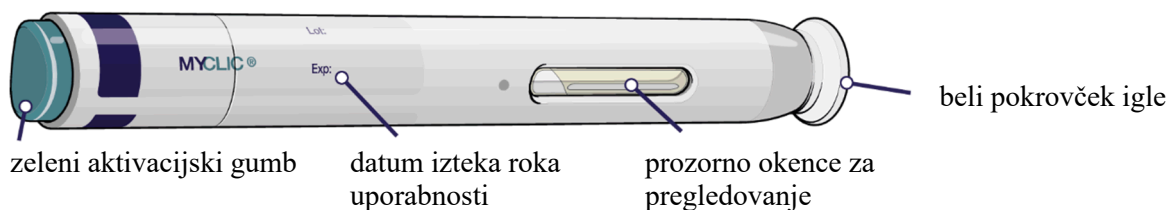
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

**7. Navodila za uporabo**

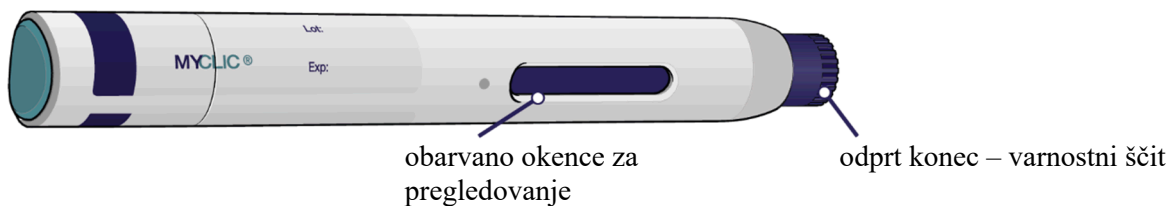
**Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**  
 (etanercept)  
 samo za subkutano uporabo

**Uvod**

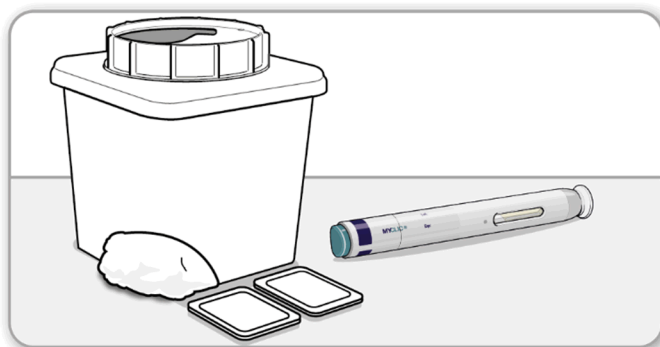
- V spodnjih navodilih je opisana uporaba injekcijskega peresnika MYCLIC za injiciranje zdravila Enbrel.
- Skrbno preberite ta navodila in jim sledite korak za korakom.
- Zdravnik vam bo povedal, kako si morate injicirati zdravilo Enbrel. Ne poskušajte injicirati zdravila, dokler niste prepričani, da razumete, kako je treba pravilno uporabljati injekcijski peresnik MYCLIC.
- Če imate vprašanja glede načina injiciranja, prosite zdravnika za pomoč.

**Napolnjeni injekcijski peresnik MYCLIC****Pred injiciranjem**

## Po injiciranju

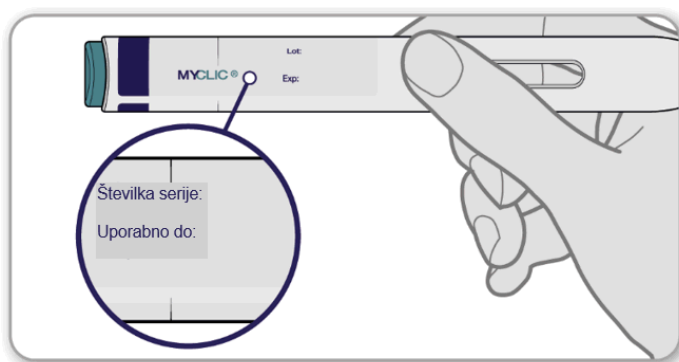


## Korak 1 Priprava na injiciranje zdravila Enbrel



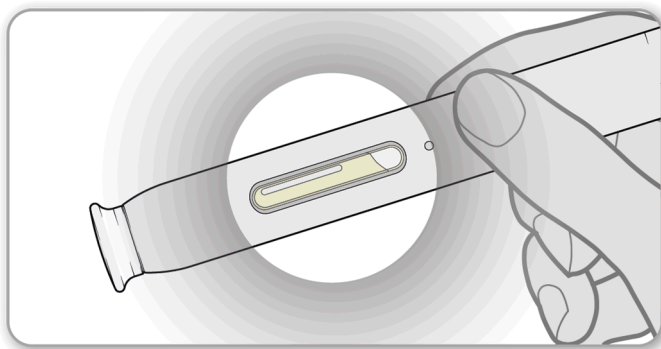
- **Zberite** naslednji pribor za posamezno injiciranje na čisti, dobro osvetljeni, ravni površini:
  - en napolnjen injekcijski peresnik MYCLIC;
  - en alkoholni zloženec;
  - primeren koš za ostre odpadke (ni priložen);
  - čiste kose vate ali blazinice iz gaze (niso priložene).
- **Ne** stresajte injekcijskega peresnika.
- **Ne** odstranjujte belega pokrovčka, dokler vam ni naročeno, da ga lahko odstranite.
- Za prijetnejše injiciranje pustite injekcijski peresnik s pritrjenim belim pokrovčkom na sobni temperaturi 15–30 minut.
- **Ne** segrevajte injekcijskega peresnika na noben drug način.

## Korak 2 Na nalepki preverite datum izteka roka uporabnosti in odmerek



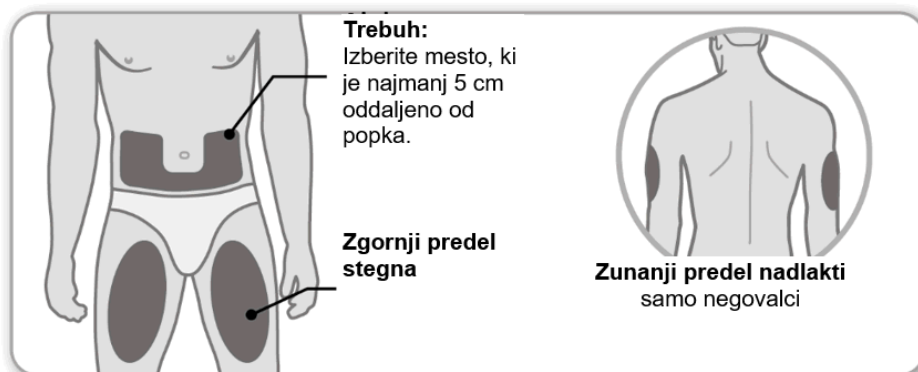
- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto) na nalepki na injekcijskem peresniku.
- **Prepričajte se**, da je na nalepki na injekcijskem peresniku navedena pravilna jakost odmerka.
- Če je rok uporabnosti že potekel ali se odmerek ne ujema z vašim predpisanim odmerkom, **ne** uporabite injekcijskega peresnika in se obrnite na zdravnika za pomoč.

### Korak 3 Preglejte zdravilo



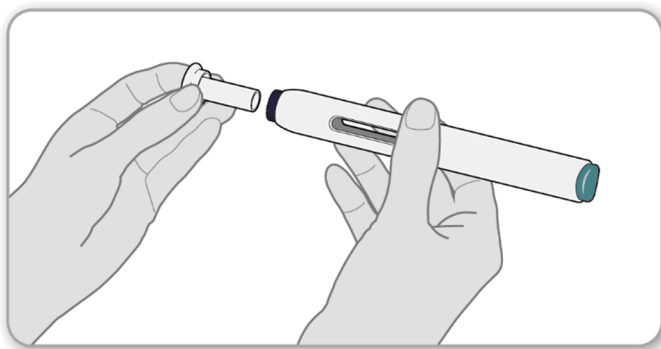
- **Preglejte** zdravilo v injekcijskem peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo svetlikajoča, brezbarvna do bledo rumena oziroma bledo rjava in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel.
- Zdravila **ne** uporabite, če je drugačne barve, če je motno ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če imate pomisleke glede izgleda zdravila, se obrnite na zdravnika za pomoč.
- **Opomba:** V okencu boste morda videli zračni mehurček. To je normalno.

### Korak 4 Izberite mesto injiciranja in ga očistite



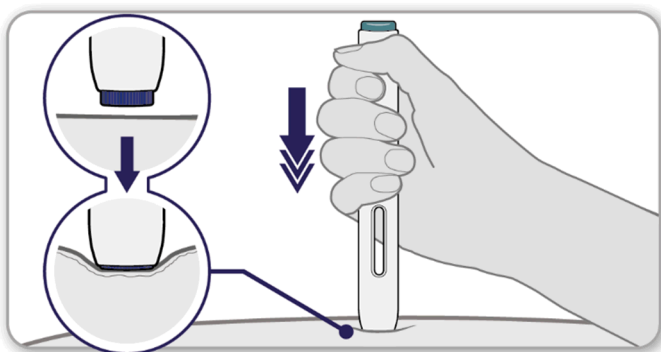
- **Izberite** mesto injiciranja na sredini sprednjega zgornjega dela stegna ali na predelu trebuha, 5 cm proč od popka. Negovalec lahko uporabi tudi zunanji predel na zadnjem delu nadlakti.
- **Vsako** injekcijo je treba dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. **Ne** injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, poškodovana ali zatrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. Če imate luskavico, **ne** injicirajte v privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži.
- **Očistite** mesto injiciranja z milom in vodo ali alkoholnim zložencem, če ga imate pri roki.
- **Pustite**, da se mesto posuši. Očiščenega mesta injiciranja se **ne** dotikajte, **ne** sušite ga s sušilnikom ali pihajte vanj.

### Korak 5 Odstranite pokrovček igle



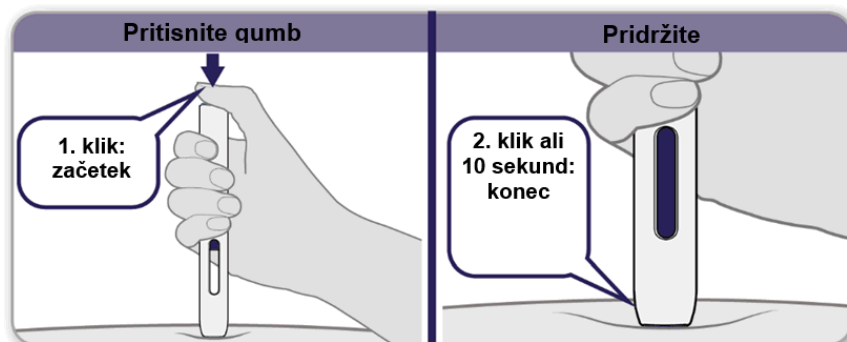
- **Odstranite** beli pokrovček igle, tako da ga potegnete naravnost navzven. Med odstranjevanjem **ne** upogibajte pokrovčka.
- Ko odstranite pokrovček, ga **ne** natikajte več nazaj.
- Ko odstranite pokrovček, boste videli vijolični varnostni ščit igle, ki sega nekoliko čez konec peresnika. **Ne** pritiskajte na varnostni ščit na koncu peresnika s prsti ali palcem.
- Injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če vam pade na tla, ko pokrovček igle ni več nameščen.  
**Opomba:** Na konici igle boste morda opazili kapljico tekočine. To je normalno.

### Korak 6 Pritisnite injekcijski peresnik čvrsto ob kožo



- **Pritisnite** odprti konec peresnika čvrsto ob kožo pod kotom 90 stopinj, tako da vijolični varnostni ščit v celoti izgine v peresnik.  
**Opomba:** Zeleni gumb boste lahko pritisnili šele, ko bo varnostni ščit igle v celoti potisnjen v peresnik.  
Če pred injiciranjem stisnete ali raztegnete kožo na predelu, kamor boste injicirali zdravilo, bo mesto injiciranja postalo bolj čvrsto in boste lažje pritisnili gumb za injiciranje.

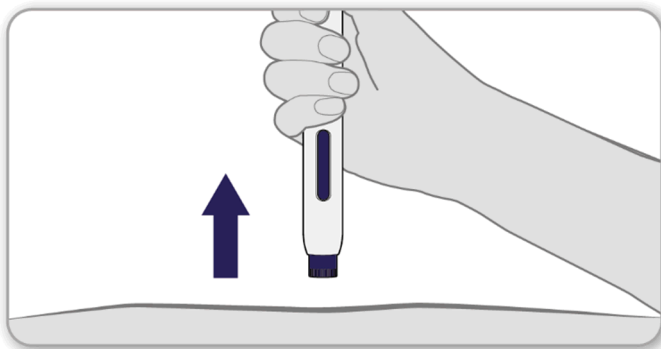
### Korak 7 Začnite z injiciranjem





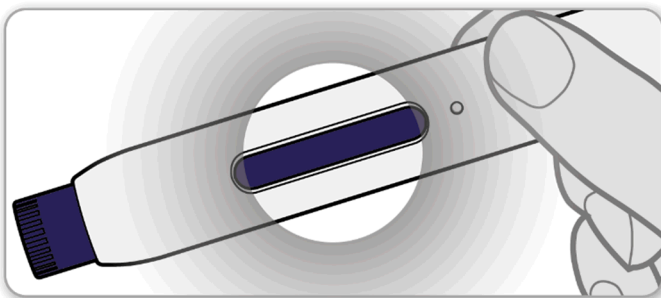
- **Pritisnite** zeleni gumb v celoti navzdol, dokler ne slišite **klika**. Klik pomeni začetek injiciranja.
  - **Še naprej držite** injekcijski peresnik čvrsto ob kožo, dokler ne slišite **drugega klika** oziroma dokler ne mine 10 sekund po prvem kliku (kar se zgodi prej).
- Opomba:** Če ne morete začeti injiciranja, kot je opisano, pritisnite peresnik močneje ob kožo in nato ponovno pritisnite zeleni gumb.

#### Korak 8 Umaknite s kože



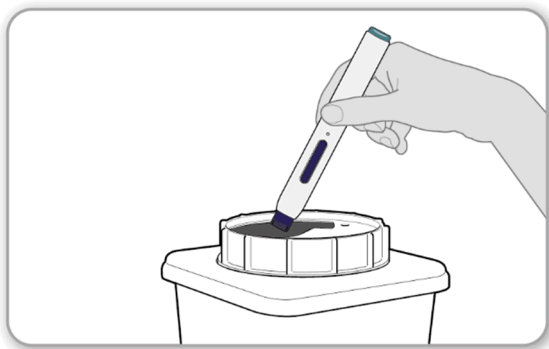
- **Odstranite** injekcijski peresnik s kože, tako da ga dvignete naravnost navzgor z mesta injiciranja.
- Vijolični varnostni ščit igle se bo samodejno iztegnil in prekril iglo.

#### Korak 9 Preverite okence za pregledovanje



- **Preverite** okence za pregledovanje na injekcijskem peresniku. To okence mora biti v celoti obarvano vijolično.
  - Če okence ni obarvano vijolično, morda niste prejeli celotnega odmerka. Obrnite se na zdravnika za pomoč. **Ne** poskušajte ponovno uporabiti injekcijskega peresnika. **Ne** poskušajte uporabiti drugega injekcijskega peresnika.
  - Če na mestu injiciranja opazite kri, na mesto injiciranja 10 sekund pritiskajte s kosom vate ali gazo. **Ne** drgnite mesta injiciranja.
- Opomba:** Gumb za injiciranje lahko ostane pritisnjen. To je normalno.

## Korak 10 Zavržite injekcijski peresnik



- Uporabljeni injekcijski peresnik **zavržite** skladno z navodili zdravnika. Na injekcijski peresnik **ne** poskušajte znova pritrditi pokrovčka.
- **Ne** pritiskajte na konico varnostnega ščita igle. Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

--konec Navodil za uporabo--

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 7 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Zdravilo Enbrel se predpisuje za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
  - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
  - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če je otrok, za katerega skrbite, alergičen na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če ima otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če ima otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Lateks:** Gumijasta konica injekcijske brizge je izdelana iz lateksa (posušenega naravnega kavčuka). Obvestite zdravnika, preden boste uporabili zdravilo Enbrel, če bo z injekcijsko brizgo ravnal nekdo, ki ima znano ali možno preobčutljivost (alergijo) na lateks, ali če bo zdravilo Enbrel prejela taka oseba.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri otroku pojavi nova okužba ali če je pri otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če ima otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kako drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če je vaš otrok kdaj imel tuberkulozo ali bil v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Povejte zdravniku, če ima ali je vaš otrok kdaj imel hepatitis B. Preden se bo vaš otrok začel zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če ima vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če ima otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.

- **Rak:** Preden bo vaš otrok prejel zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če ima ali je vaš otrok imel limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka.  
Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.  
Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.  
Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.  
Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če je bil otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljen noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če ima otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če ima otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če ima otrok sladkorno bolezen ali če jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da bo otrok med jemanjem zdravila Enbrel potreboval manj zdravila za sladkorno bolezen.

## Otroci in mladostniki

**Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## Nosečnost in dojenje

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejemale zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### 3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

10 mg viala je namenjena za uporabo pri otrocih s predpisanim odmerkom 10 mg ali manj. Ena viala je namenjena samo za aplikacijo enega odmerka enemu bolniku. Vsebino, ki po aplikaciji predpisanega odmerka morda ostane v viali, morate zavreči.

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorizmo pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

#### Način in pot uporabe

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

Prašek morate pred uporabo raztopiti. **Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila Enbrel so v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.** Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

#### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

#### Če ste pozabili injicirati zdravilo Enbrel

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega

odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel

Po prekinitvi uporabe se lahko simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Alergijske reakcije

Če se pri otroku pojavi karkoli od naslednjega, mu zdravila Enbrel ne smete več dajati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke. Če ima otrok kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov, ima mogoče alergijsko reakcijo na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

### Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, bo otrok morda potreboval nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki **lupusa** ali **lupusu podobnega sindroma**, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pa otroka odpeljite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbi); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):  
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):  
prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):  
karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.



## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Enbrel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred pripravo raztopine zdravila Enbrel lahko zdravilo Enbrel shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika). Nov datum uporabe zdravila ne sme biti daljši od izteka roka uporabnosti zdravila, navedenega na zunanji ovojnini.

Priporočljivo je, da pripravljeno raztopino zdravila Enbrel nemudoma uporabite. Raztopina je uporabna največ 6 ur, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje delce. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava in ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Enbrel

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. Ena viala zdravila Enbrel 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih vsebuje 10 mg etanercepta. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 10 mg/ml etanercepta.

Druge sestavine zdravila so:

prašek: manitol (E421), saharoza in trometamol;

vehikel: voda za injekcije.

### Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja

Zdravilo Enbrel 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za uporabo pri otrocih je na voljo v obliki belega praška in vehikla za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo). Eno pakiranje vsebuje 4 viala, 4 napolnjene injekcijske brizge z vodo za injekcije, 4 injekcijske igle, 4 adapterje za vialo in 8 alkoholnih blazinic.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

**7. Navodila za uporabo**

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

- a. Uvod
- b. Priprava na injiciranje
- c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje
- d. Dodajanje vehikla
- e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz vial
- f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo
- g. Izbira mesta injiciranja
- h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel
- i. Odstranjevanje odpadkov

**a. Uvod**

V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila Enbrel. Navodilo skrbno preberite in sledite napotkom korak za korakom. Zdravnik vašega otroka ali medicinska sestra vas bosta natančno poučila o pravilni tehniki dajanja injekcij otroku in o količini zdravila, ki ga morate dati otroku. Dokler niste povsem prepričani, da razumete, kako je treba odmerek pripraviti in injicirati, ne poskušajte injicirati zdravila Enbrel.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi ali viali. Za navodila o shranjevanju zdravila Enbrel glejte poglavje 5.

## b. Priprava na injiciranje

- Temeljito si umijte roke.
- Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino.
- Podstavek z zdravilom mora vsebovati vse spodaj navedene pripomočke (če jih ne, ne uporabite zdravila in se posvetujte s farmacevtom). Vedno uporabljajte le našteje pripomočke. **NE** uporabljajte drugih brizg.
  - 1 viala zdravila Enbrel*
  - 1 napolnjena injekcijska brizga z bistro, brezbarvno tekočino (vodo za injekcije)*
  - 1 igla*
  - 1 adapter za vialo*
  - 2 alkoholni blazinici*
- Preverite rok uporabnosti na nalepki viala in brizge. Po preteku označenega meseca in leta ju ne smete uporabiti.

## c. Priprava odmerka zdravila Enbrel za injiciranje

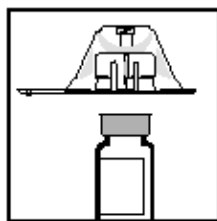
- S podstavka vzemite vso vsebino.
- Z viala zdravila Enbrel odstranite plastično zaporko (glejte sliko 1). Z vrha viala **NE** odstranjajte sivega gumijastega zamaška niti aluminijastega obročka.

Slika 1

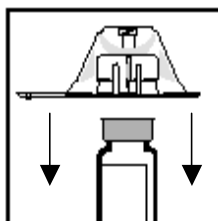


- Z novo alkoholno blazinico očistite sivi gumijasti zamašek na viali. Po čiščenju se ga ne smete več dotikati z rokami; pazite tudi, da se z njim ne dotaknete drugih površin.
- Vialo postavite pokonci na ravno, čisto površino.
- Odstranite papirnato prevleko embalaže, v kateri je adapter za vialo.
- Adapter viala pustite v plastični embalaži in ga položite na vrh viala zdravila Enbrel tako, da bo konica adapterja viala poravnana z dvignjenim delom zamaška na viali (glejte sliko 2).
- Na ravni površini z eno roko čvrsto primite vialo. Z drugo roko **MOČNO** pritisnite embalažo z adapterjem **NARAVNOST NAVZDOL**, dokler ne začutite, da je konica adapterja predrla gumijasti zamašek viala in **OBCUTITE TER SLIŠITE**, da je **ADAPTER NAMEŠČEN** (glejte sliko 3). Adapterja **NE POTISKAJTE** pod kotom (glejte sliko 4). Pomembno je, da konica adapterja v celoti preдре gumijasti zamašek viala.

Slika 2

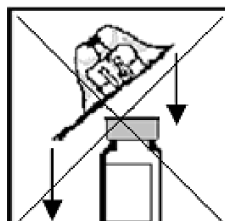


Slika 3



PRAVILNO

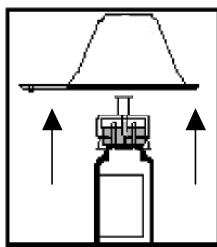
Slika 4



NEPRAVILNO

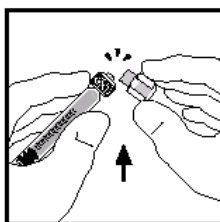
- Z eno roko še vedno držite vialo, z drugo pa odstranite plastično embalažo z adapterja (glejte sliko 5).

Slika 5



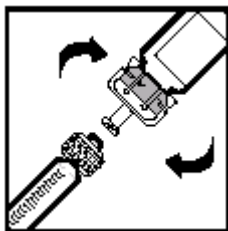
- S konice injekcijske brizge odstranite zaščitni pokrovček, tako da prelomite belo kapico na perforiranem delu. To naredite tako, da držite omot in z drugo roko sukate belo kapico gor in dol, dokler se ne prelomi (glejte sliko 6). **NE odstranjujte belega omota, ki ostane na brizgi.**

Slika 6



- Če je zaščitni pokrovček že prelomljen na perforiranem delu, injekcijske brizge ne smete uporabiti. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.
- Z držanjem steklenega dela brizge (ne belega omota) v eni roki in adapterja vial (ne same viale) v drugi brizgo spojite z adapterjem tako, da vstavite njeno konico v odprtino na adapterju in jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 7).

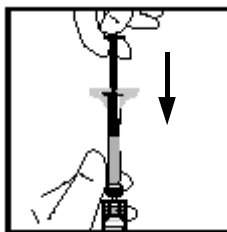
Slika 7



#### d. Dodajanje vehikla

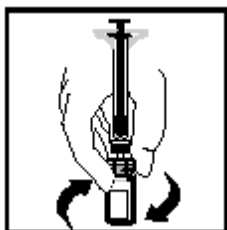
- Medtem ko držite vialo pokonci na ravni površini, potiskajte bat brizge **ZELO POČASI**, dokler ni ves vehikel v viali. Tako boste zmanjšali penjenje raztopine (nastajanje mehurčkov) (glejte sliko 8).
- Ko je vehikel dodan zdravilu Enbrel, se lahko zgodi, da se bat brizge sam pomakne navzgor. Do tega pride zaradi zračnega pritiska, to naj vas ne skrbi.

Slika 8



- Medtem ko je brizga še vedno v viali, nekajkrat nežno krožno zavrtite vialo, da se prašek raztopi (glejte sliko 9). **NE** stresajte vialo. Počakajte, da se ves prašek raztopi (običajno v manj kot 10 minutah). Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter ne sme vsebovati kepic, kosmičev ali delcev. V viali lahko ostane nekaj bele pene - to je normalno. **NE** uporabite zdravila Enbrel, če se ves prašek v viali ni raztopil v 10 minutah. V tem primeru si pripravite nov podstavek za odmerjanje.

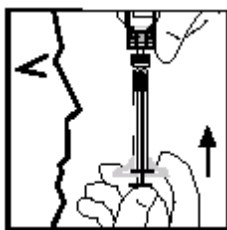
Slika 9



**e. Jemanje raztopine zdravila Enbrel iz viale**

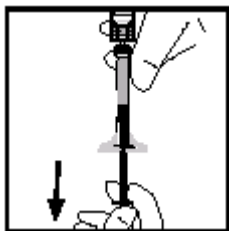
- Zdravnik ali medicinska sestra vam morata natančno pojasniti koliko raztopine morate izvleči iz viale. Posvetujte se z zdravnikom, če od njega takih navodil niste dobili.
- Ko je brizga še vedno pritrjena na vialo in adapter, primite vialo obrnjeno na glavo, približno v višini oči. Bat brizge potisnite do konca v brizgo (glejte sliko 10).

Slika 10



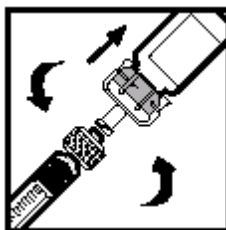
- Nato počasi potegnite bat nazaj, da izvlečete raztopino v brizgo (glejte sliko 11). Izvlecite le toliko tekočine, kot vam je to naročil otrokov zdravnik. Po tem, ko ste potegnili zdravilo Enbrel iz viale, je možno, da je v brizgo prišlo tudi nekaj zraka. To naj vas ne skrbi, ker ga boste kasneje odstranili.

Slika 11



- Vialo še vedno držite zasukano na glavo in odvijte brizgo iz adapterja tako, da jo zavrtite v nasprotno smer urnega kazalca (glejte sliko 12).

Slika 12

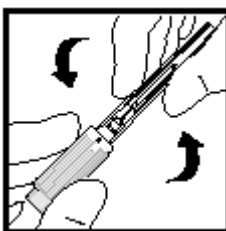


- Napolnjeno injekcijsko brizgo položite na čisto in ravno površino. Pazite, da se konica ničesar ne dotika. Pazite, da ne pritisnete na bat brizge.

**f. Namestitev igle na injekcijsko brizgo**

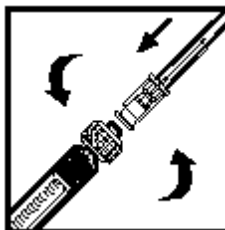
- Igla se nahaja v plastični embalaži, da ostane sterilna.
- Plastično embalažo odprete tako, da z eno roko primete za krajši, širši del. Z drugo roko pa primete za daljši del embalaže.
- Plombo prelomite tako, da upognete daljši del brizge navzdol in nato navzgor, dokler se ne prelomi (glejte sliko 13).

Slika 13



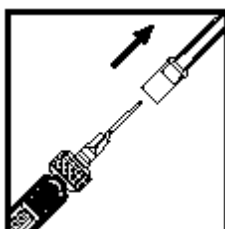
- Po prelomu plombe odstranite krajši, širši del plastične embalaže.
- Igla bo ostala v daljšem delu embalaže.
- Medtem ko držite iglo z neodstranjenim delom embalaže v eni roki, z drugo roko primite brizgo ter vstavite konico brizge v odprtino igle.
- Iglo pritrdite tako, da jo zavrtite v smer urnega kazalca, dokler se ne ustavi (glejte sliko 14).

Slika 14



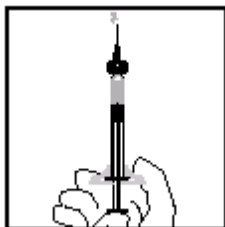
- S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge in pri tem pazite, da se s prsti ne dotaknete igle in da se z iglo ne dotaknete ničesar (glejte sliko 15). Pazite, da med odstranjevanjem pokrovčka le-tega ne ukrivite ali zavihate, da ne poškodujete igle.

Slika 15



- Brizgo obrnite navzgor in odstranite zrak iz nje tako, da počasi pritiskate na bat, dokler ni odstranjen ves zrak (glejte sliko 16).

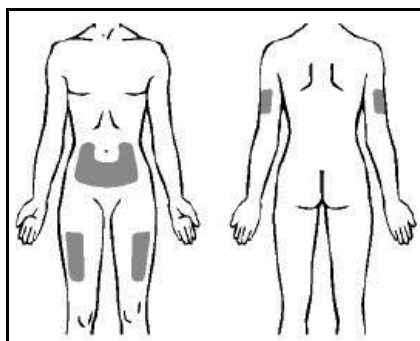
Slika 16



**g. Izbira mesta injiciranja**

- Za injiciranje zdravila Enbrel so priporočljiva tri injekcijska mesta: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu, razen v predelu 5 cm okrog popka; in (3) na zunanem delu nadlakti (glejte sliko 17). Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanem delu nadlakti.

Slika 17



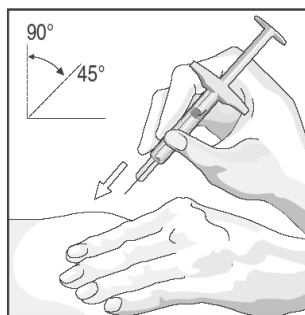


- Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. **NE** injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij.)
- Če ima otrok luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ('psoriatične kožne spremembe').

#### **h. Priprava mesta injiciranja in injiciranje raztopine zdravila Enbrel**

- Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo Enbrel, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
- Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
- S hitrim in kratkim gibom potisnite iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 18). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za otroka najustreznejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 18



- Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da **počasi** in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 19).

Slika 19



- Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo.
- Na mesto injiciranja za 10 sekund pritisnite blazinico iz vate. Lahko pride do rahle krvavitve. Mesta injiciranja **NE** masirajte. Na mesto injiciranja lahko tudi nalepite obliž.

**i. Odstranjevanje odpadkov**

- Brizge in igle ne smete **NIKOLI** ponovno uporabiti. Uporabljeno iglo in brizgi odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

**Če imate kakršnakoli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, ki dobro poznajo zdravilo Enbrel.**

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 6 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije (glejte Navodila za uporabo)

#### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:

- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcij, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.

- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka.

Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.

Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.

- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo Enbrel dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila Enbrel posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

Cepljenja: Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, preden otrok prejme katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazom, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejele zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Enbrel vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vložek za odmernik je na voljo v jakostih odmerka 25 mg in 50 mg.

## **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

## Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

## **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila Enbrel (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psoriarzo pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

## **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

**Podrobna navodila o injiciranju zdravila Enbrel so v “Navodilih za uporabo”.** Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

## **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

## **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- **znaki rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoproteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število



rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).

- **Redki** (pojaviyo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojaviyo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

## Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Enbrel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vložek za odmernik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko vložek za odmernik vzamete iz hladilnika, počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v vložku za odmernik segreje na sobno temperaturo. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato se priporoča takojšnja uporaba.

Vložke za odmernik lahko zaščitene pred svetlobo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se jih ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema vložka za odmernik zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v vložku za odmernik, tako da pogledate skozi okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Enbrel**

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. En vložek za odmernik vsebuje 0,5 ml raztopine, ki vsebuje 25 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Enbrel je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v vložku za odmernik, pripravljenem za uporabo. Vložek za odmernik je treba uporabljati s pripomočkom SMARTCLIC. Pripomoček je na voljo ločeno. Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

#### Enbrel 25 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Škatla vsebuje 4, 8 ali 24 vložkov za odmernik z 8, 16 ali 48 alkoholnimi blazinicami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

# Navodila za uporabo

## *Enbrel*

(etanercept)

25 mg/0,5 ml

samo za subkutano injiciranje

### Pomembne informacije

- Ta Navodila za uporabo shranite, saj po korakih prikazujejo, kako pripraviti in dati injekcijo.
- Zdravilo Enbrel uporabite šele, ko ste prebrali in razumete ta Navodila za uporabo.
- Zdravilo Enbrel uporabite šele, ko vas je zdravstveni delavec za to usposobil.
- Vaš vložek za odmernik vsebuje enkratni odmerek zdravila Enbrel, uporabiti pa ga smete samo s pripomočkom SMARTCLIC.
- Vložek za odmernik in pripomoček SMARTCLIC se v teh Navodilih za uporabo imenujeta “vložek” in “pripomoček”.
- Če pripomoček uporabljate prvič, upoštevajte navodila za nastavitev, ki so navedena v ločenem Priročniku za uporabo. Pripomočka ne boste mogli uporabljati, dokler ne zaključite z nastavitvijo.
- Vložkov **ne** poskušajte uporabljati z nobenim drugim pripomočkom.
- Vložkov ali pripomočka **ne** delite z nobeno drugo osebo.
- Vložkov ali pripomočka, ki vsebuje vložek, **ne** stresajte.
- Pokrovčka igle **ne** odstranjajte, dokler vam ni naročeno, da ga odstranite.
- Vložka **ne** uporabite ponovno, če je pokrovček igle odstranjen.
- Preprečite polivanje tekočine po vložkih ali pripomočku. Vložkov ali pripomočka nikoli ne spirajte ali potaplajte v vodo.
- Za dostop do menijev, uporabo vadbenega vložka, napredno uporabo in odpravljanje sporočil o napakah glejte dodatni Priročnik za uporabo pripomočka.

### Shranjevanje

- Vložke shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Vložkov **ne** zamrzujte. Vložkov **ne** shranjujte v pripomočku.
- Vložke do uporabe shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno sončno svetlobo.
- Vložke lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25 °C največ 4 tedne. Ko se segrejejo na sobno temperaturo, jih **ne** vračajte nazaj v hladilnik.
- Vložke in pripomoček shranjujte nedosegljivo otrokom in mladostnikom.
- Glede shranjevanja in čiščenja pripomočka glejte Priročnik za uporabo pripomočka.

### Pribor, ki ga potrebujete

- Na čisti, ravni površini **pripravite** naslednji pribor:
    - o škatlo zdravila Enbrel, ki vsebuje vložke,
    - o pripomoček SMARTCLIC,
    - o alkoholne blazinice,
    - o čiste kose vate ali zloženke gaze (niso priloženi),
    - o ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (ni priložen).
  - Zdravila **ne** uporabite, če škatla pade na tla ali se poškoduje.
- Opomba:** Če nimate vsega, kar potrebujete, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

## Vaš pripomoček:

Za več informacij glejte Priročnik za uporabo.

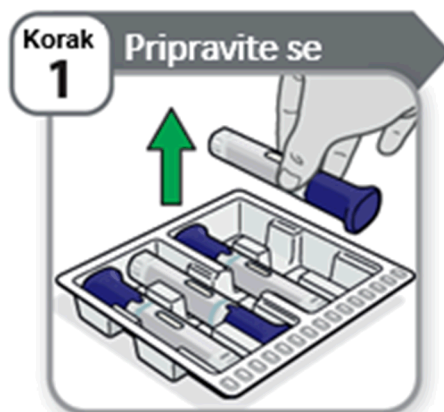
### Zgornji del pripomočka



## Vaš vložek:



## Koraki priprave



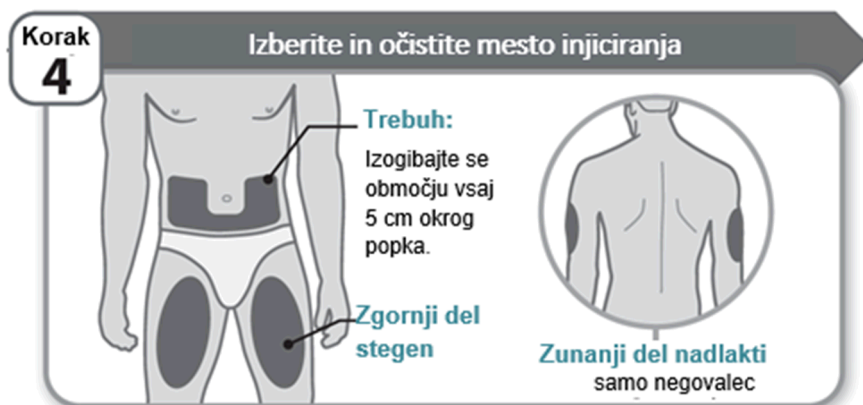
- **Odstranite** 1 vložek s podstavka v škatli.
- **Vrnite** škatlo in podstavek z morebitnimi neuporabljenimi vložki nazaj v hladilnik.
- **Umijte** in posušite si roke.
- Za udobnejše injiciranje pustite vložek na sobni temperaturi približno **15–30 minut**, zaščitene pred neposredno sončno svetlobo. Vložka **ne** segrevajte na noben drug način.



- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti in odmerek zdravila, ki sta natisnjena na nalepki. Zdravila **ne** uporabite, če je rok uporabnosti že potekel ali če odmerek zdravila ni tak, kot so vam ga predpisali.
- Pokrovčka igle **ne** odstranjujte, dokler vam ni naročeno, da ga odstranite.
- **Preverite** vložek in ga **ne** uporabite, če:
  - o vam je padel na tla, četudi ni videti poškodovan,
  - o je poškodovan,
  - o je pokrovček igle razrahljan,
  - o je bil zamrznjen ali izpostavljen vročini,
  - o je bil na sobni temperaturi več kot 4 tedne,
  - o ste ga vrnil v hladilnik, potem ko se je segrel na sobno temperaturo.



- **Preglejte** zdravilo skozi okence za pregledovanje; biti mora bistro ali rahlo opalescentno, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine, kar je normalno.
  - Zdravila **ne** uporabljajte, če je drugačne barve, motno ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.
  - Vložka **ne** stresajte.
- Opomba:** Če imate kakršnakoli vprašanja o zdravilu, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.



- **Vedno izberite** predel na trebuhu, zgornjem delu stegen ali zunanjem delu nadlakti (samo skrbnik).
  - Mesto injiciranja **izberite** tako, da bo vsaj 3 cm oddaljeno od zadnjega mesta injiciranja in vsaj 5 cm od popka.
  - **Ne** injicirajte v koščene predele ali predele kože, ki so razpokani, poškodovani, rdeči, boleči (občutljivi) ali otrdeli. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
  - **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- Opomba:** Če imate luskavico, **ne** injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, rdeče ali luskave predele ali lezije na koži.
- **Očistite** mesto injiciranja s priloženo alkoholno blazinico in **počakajte, da se posuši**.





- Z ločeno priloženo alkoholno blazinico **očistite** injekcijski konec pripomočka.
- Pred injiciranjem **počakajte**, da se injekcijski konec posuši.

### Koraki injiciranja



- Vložek močno **potisnite naravnost** skozi vratca za vložek, ne da bi ga vrteli, dokler ga ne morete več potisniti dalje. Pripomoček se bo vklopil, ko bo vložek pravilno vstavljen.
- **Preverite**, da zaslon prikazuje 25 mg in da datum izteka roka uporabnosti še ni potekel.  
**Opomba:** Pripomoček se po 90 sekundah neaktivnosti izklopi. Za ponovni vklop pripomočka pritisnite in držite gumb za injiciranje.



- **Odstranite** pokrovček igle tako, da ga čvrsto povlečete navzdol.
- **Zavržite** pokrovček igle v ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov.
- **Injicirajte** čim prej po odstranitvi pokrovčka igle.
- Pokrovčka igle **ne** nameščajte nazaj.

**Pozor:** Po odstranitvi pokrovčka igle **ne** vstavljajte prstov v pripomoček, da se ne zbodete z iglo.

**Opomba:** Za preklic injiciranja in izvrženje vložka za 1 sekundo pritisnite gumb Prekliči/Izvrzi

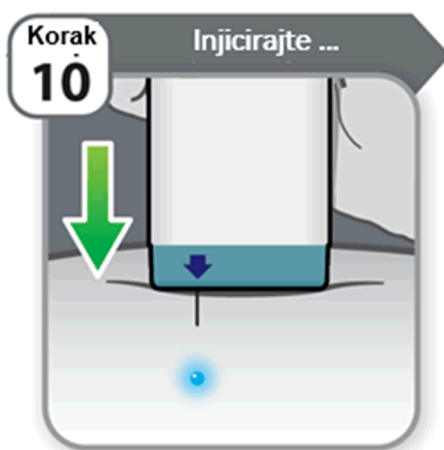


- **Namestite** pripomoček tako, da je **modra puščica** usmerjena pod kotom 90 stopinj proti mestu injiciranja.
- **Prepričajte se**, da lahko vidite zaslon pripomočka.
- Kožo okrog mesta injiciranja **ne** stiskajte.

**Pozor:** Če vam pripomoček z vstavljenim vložkom pade na tla, vložek izvržite in zavržite. Glejte stran Odpravljanje težav v Priročniku za uporabo pripomočka.



- **Pritisnite in držite** gumb za injiciranje, da začnete z injiciranjem po navodilih na zaslonu.  
**Opomba:** Ko se injiciranje začne, lahko gumb za injiciranje spustite.



- **Držite** pripomoček prislonjen na kožo in počakajte, da injicira zdravilo.
- **Glejte** zaslon pripomočka.
- Pripomočka **ne** premikajte, nagibajte ali odstranjujte s kože, dokler ne prejmete takšnih navodil na zaslonu.

**Opomba:** Če pripomoček odstranite prej kot po navodilih, ga **ne** postavljajte nazaj na mesto injiciranja oziroma ne injicirajte drugega odmerka. Za nasvet se obrnite na zdravstvenega delavca.



- **Dvignite in držite** pripomoček stran od kože. Zaslona pripomočka bo prikazal, da je injiciranje končano.
- **Počakajte.** Pripomoček bo vložek delno izvrgel iz spodnjega dela. To lahko traja do 10 sekund.  
V tem času **ne** pokrivajte spodnjega dela pripomočka.  
**Ne** vstavljajte prstov v pripomoček, saj bo v tem času igla izpostavljena.
- Če opazite kapljico krvi, na mesto injiciranja pritisnite kos vate ali blazinico gaze, dokler se krvavitev ne ustavi. **Ne** drgnite.



- **Izvlecite** vložek naravnost ven iz pripomočka, ko ga je ta delno izvrgel.
- **Preverite**, da vložek ne vsebuje več zdravila, pri čemer mora biti v okencu za pregledovanje vidna siva črtica. Če črtica ni vidna, morda niste prejeli celotnega odmerka. Za nasvet se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Vložka **ne** uporabite ponovno in ga ne vstavljajte nazaj v pripomoček.
- Uporabljeni vložek takoj **zavržite** v ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov, kot vam je to naročil zdravstveni delavec ali farmacevt ter v skladu z lokalno zdravstveno in varnostno zakonodajo.

--konec Navodil za uporabo--

## Navodilo za uporabo

### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Enbrel in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

Informacije v tem navodilu so razvrščene v naslednjih 6 poglavij:

1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel
3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enbrel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije (glejte Navodila za uporabo)

### 1. Kaj je zdravilo Enbrel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enbrel je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Enbrel lahko uporablja pri zdravljenju zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa**, **psoriatičnega artritisa**, hudega **aksialnega spondiloartritisa**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**, in zmerne ali hude **luskavice** – v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa se zdravilo Enbrel običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Enbrel lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Enbrel samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritismom in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Enbrel izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti. Pri bolnikih z več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Enbrel upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Enbrel se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:

- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enbrel

### Ne uporabljajte zdravila Enbrel

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, alergični na etanercept ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok resno okužbo krvi (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok kakršnokoli okužbo. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enbrel se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavijo alergijske reakcije, na primer tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Enbrel in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Enbrel spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Enbrel, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Enbrel. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.
- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti z zdravilom Enbrel, mora zdravnik opraviti test na prisotnost okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Enbrel povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate zdravilo Enbrel prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Enbrel za primer, če bi se okužba poslabšala.

- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Enbrel morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Enbrel.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Enbrel.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Enbrel, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka.  
Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega.  
Pri otrocih in odraslih, ki prejema zdravilo Enbrel, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje.  
Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot zdravilo Enbrel, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo.  
Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enbrel, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Enbrel izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Lateks:** Pokrovček igle je izdelan iz lateksa (suhega naravnega kavčuka). Če bo s pokrovčkom igle rokovala ali zdravilo Enbrel dobivala oseba z znano ali možno preobčutljivostjo (alergijo) na lateks, se pred uporabo zdravila Enbrel posvetujte z zdravnikom.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Enbrel ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Enbrel ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Enbrel potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

## Otroci in mladostniki

Cepjenja: Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enbrel opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem z zdravilom Enbrel nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, preden otrok prejme katerokoli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravila Enbrel običajno ne sme uporabljati.

## Druga zdravila in zdravilo Enbrel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravila Enbrel vi ali otrok ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

## **Nosečnost in dojenje**

Zdravilo Enbrel lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Enbrel, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel, v primerjavi z materami, ki niso prejele zdravila Enbrel ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Enbrel. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Enbrel. Pomembno je, da o uporabi zdravila Enbrel med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovati, da bi zdravilo Enbrel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Enbrel vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Enbrel**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Enbrel premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vložek za odmernik je na voljo v jakostih odmerka 25 mg in 50 mg.

## **Odmerjanje pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Enbrel.

## Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Enbrel in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.



## **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Ustrezen odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost zdravila Enbrel (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Običajni odmerek zdravila Enbrel za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg zdravila Enbrel na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Enbrel po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Otrokov zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako pripraviti in odmeriti primeren odmerek.

## **Način in pot uporabe**

Zdravilo Enbrel se injicira pod kožo (subkutano injiciranje).

Zdravilo Enbrel se lahko uporablja skupaj s hrano ali pijačo ali brez njiju.

**Podrobna navodila o injiciranju zdravila Enbrel so v “Navodilih za uporabo”.** Raztopine zdravila Enbrel ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Enbrel.

## **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Enbrel, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

## **Če ste si pozabili injicirati zdravilo Enbrel**

Če ste na predvideni odmerek zdravila Enbrel pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

## **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enbrel**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Alergijske reakcije

Če se pojavi karkoli od naslednjega, zdravila Enbrel ne smete več uporabljati. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko katerikoli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Enbrel, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite karkoli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- **znaki rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se ti znaki pojavijo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki zdravila Enbrel so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):  
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):  
alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoproteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):  
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število

rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).

- **Redki** (pojaviyo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči nastanek hudih mehurjev in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojaviyo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

## Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Enbrel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vložek za odmernik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko vložek za odmernik vzamete iz hladilnika, počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Enbrel v vložku za odmernik segreje na sobno temperaturo. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato se priporoča takojšnja uporaba.

Vložke za odmernik lahko zaščitene pred svetlobo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se jih ne sme več ohladiti. Zdravilo Enbrel zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema vložka za odmernik zdravila Enbrel iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Enbrel zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v vložku za odmernik, tako da pogledate skozi okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Enbrel. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Enbrel**

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Učinkovina zdravila Enbrel je etanercept. En vložek za odmernik vsebuje 1,0 ml raztopine, ki vsebuje 50 mg etanercepta.

Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev klorid, L-argininijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Enbrel in vsebina pakiranja**

Zdravilo Enbrel je na voljo v obliki raztopine za injiciranje v vložku za odmernik, pripravljenem za uporabo. Vložek za odmernik je treba uporabljati s pripomočkom SMARTCLIC. Pripomoček je na voljo ločeno. Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena oziroma blede rjava.

#### Enbrel 50 mg raztopina za injiciranje v vložku za odmernik

Škatla vsebuje 2, 4 ali 12 vložkov za odmernik s 4, 8 ali 24 alkoholnimi blazinicami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 Unlimited Company  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

# Navodila za uporabo

## ***Enbrel***

(etanercept)

50 mg/1 ml

samo za subkutano injiciranje

### **Pomembne informacije**

- Ta Navodila za uporabo shranite, saj po korakih prikazujejo, kako pripraviti in dati injekcijo.
- Zdravilo Enbrel uporabite šele, ko ste prebrali in razumete ta Navodila za uporabo.
- Zdravilo Enbrel uporabite šele, ko vas je zdravstveni delavec za to usposobil.
- Vaš vložek za odmernik vsebuje enkratni odmerek zdravila Enbrel, uporabiti pa ga smete samo s pripomočkom SMARTCLIC.
- Vložek za odmernik in pripomoček SMARTCLIC se v teh Navodilih za uporabo imenujeta “vložek” in “pripomoček”.
- Če pripomoček uporabljate prvič, upoštevajte navodila za nastavitev, ki so navedena v ločenem Priročniku za uporabo. Pripomočka ne boste mogli uporabljati, dokler ne zaključite z nastavitvijo.
- Vložkov **ne** poskušajte uporabljati z nobenim drugim pripomočkom.
- Vložkov ali pripomočka **ne** delite z nobeno drugo osebo.
- Vložkov ali pripomočka, ki vsebuje vložek, **ne** stresajte.
- Pokrovčka igle **ne** odstranjajte, dokler vam ni naročeno, da ga odstranite.
- Vložka **ne** uporabite ponovno, če je pokrovček igle odstranjen.
- Preprečite polivanje tekočine po vložkih ali pripomočku. Vložkov ali pripomočka nikoli ne spirajte ali potaplajte v vodo.
- Za dostop do menijev, uporabo vadbenega vložka, napredno uporabo in odpravljanje sporočil o napakah glejte dodatni Priročnik za uporabo pripomočka.

### **Shranjevanje**

- Vložke shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Vložkov **ne** zamrzujte. Vložkov **ne** shranjujte v pripomočku.
- Vložke do uporabe shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno sončno svetlobo.
- Vložke lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25 °C največ 4 tedne. Ko se segrejejo na sobno temperaturo, jih **ne** vračajte nazaj v hladilnik.
- Vložke in pripomoček shranjujte nedosegljivo otrokom in mladostnikom.
- Glede shranjevanja in čiščenja pripomočka glejte uporabniški priročnik za pripomoček.

### **Pribor, ki ga potrebujete**

- Na čisti, ravni površini **pripravite** naslednji pribor:
  - o škatlo zdravila Enbrel, ki vsebuje vložke,
  - o pripomoček SMARTCLIC,
  - o alkoholne blazinice,
  - o čiste kose vate ali zloženice gaze (niso priloženi),
  - o ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (ni priložen).

- Zdravila **ne** uporabite, če škatla pade na tla ali se poškoduje.

**Opomba:** Če nimate vsega, kar potrebujete, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

## Vaš pripomoček:

Za več informacij glejte Priročnik za uporabo.

### Zgornji del pripomočka

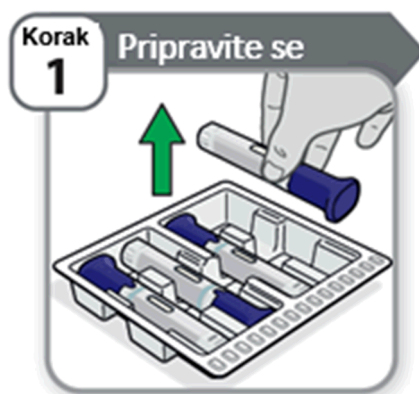


## Vaš vložek:





## Koraki priprave



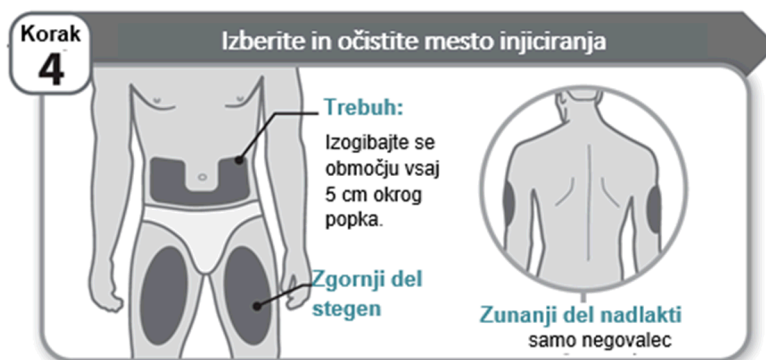
- **Odstranite** 1 vložek s podstavka v škatli.
- Vrnite škatlo in podstavek z morebitnimi neuporabljenimi vložki nazaj v hladilnik.
- **Umijte** in posušite si roke.
- Za udobnejše injiciranje pustite vložek na sobni temperaturi približno **15–30 minut**, zaščitene ga pred neposredno sončno svetlobo.  
Vložka **ne** segrevajte na noben drug način.



- **Preverite** datum izteka roka uporabnosti in odmerek zdravila, ki sta natisnjena na nalepki. Zdravila **ne** uporabite, če je rok uporabnosti že potekel ali če odmerek zdravila ni tak, kot so vam ga predpisali.
- Pokrovčka igle **ne** odstranjujte, dokler vam ni naročeno, da ga odstranite.
- **Preverite** vložek in ga **ne** uporabite, če:
  - o vam je padel na tla, četudi ni videti poškodovan,
  - o je poškodovan,
  - o je pokrovček igle razrahljan,
  - o je bil zamrznjen ali izpostavljen vročini,
  - o je bil na sobni temperaturi več kot 4 tedne,
  - o ste ga vrnili v hladilnik, potem ko se je segrel na sobno temperaturo.



- **Preglejte** zdravilo skozi okence za pregledovanje; biti mora bistro ali rahlo opalescentno, brezbarvno do blede rumeno oziroma blede rjavo ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine, kar je normalno.
  - Zdravila **ne** uporabljajte, če je drugačne barve, motno ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.
  - Vložka **ne** stresajte.
- Opomba:** Če imate kakršnakoli vprašanja o zdravilu, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.



- **Vedno izberite** predel na trebuhu, zgornjem delu stegen ali zunanjem delu nadlakti (samo skrbnik).
  - Mesto injiciranja **izberite** tako, da bo vsaj 3 cm oddaljeno od zadnjega mesta injiciranja in vsaj 5 cm od popka.
  - **Ne** injicirajte v koščene predele ali predele kože, ki so razpokani, poškodovani, rdeči, boleči (občutljivi) ali otrdeli. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
  - **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- Opomba:** Če imate psoriazo, **ne** injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, pordele ali luskave predele ali lezije na koži.
- **Očistite** mesto injiciranja s priloženo alkoholno blazinico in **počakajte, da se posuši**.



- Z ločeno priloženo alkoholno blazinico **očistite** injekcijski konec pripomočka.
- Pred injiciranjem **počakajte**, da se injekcijski konec posuši.

## Koraki injiciranja



- Vložek močno **potisnite naravnost** skozi vratca za vložek, ne da bi ga vrteli, dokler ga ne morete več potisniti dalje. Pripomoček se bo vklopil, ko bo vložek pravilno vstavljen.
- **Preverite**, da zaslon prikazuje 50 mg in da datum izteka roka uporabnosti še ni potekel.  
**Opomba:** Pripomoček se po 90 sekundah neaktivnosti izklopi. Za ponovni vklop pripomočka pritisnite in držite gumb za injiciranje.



- **Odstranite** pokrovček igle tako, da ga čvrsto povlečete navzdol.
- **Zavržite** pokrovček igle v ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov.
- **Injicirajte** čim prej po odstranitvi pokrovčka igle.
- Pokrovčka igle **ne** nameščajte nazaj.

**Pozor:** Po odstranitvi pokrovčka igle **ne** vstavljajte prstov v pripomoček, da se ne zbodete z iglo.

**Opomba:** Za preklic injiciranja in izvrženje vložka za 1 sekundo pritisnite gumb Prekliči/Izvrzi .

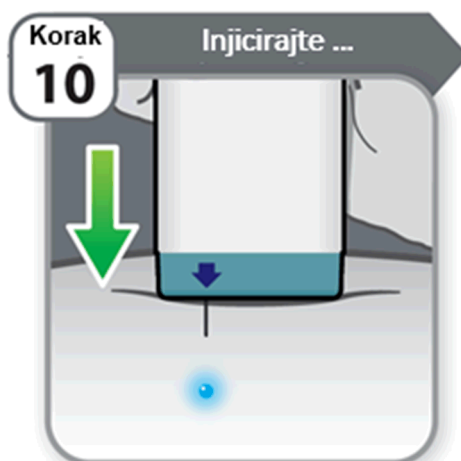


- **Namestite** pripomoček tako, da je **modra puščica** usmerjena pod kotom 90 stopinj proti mestu injiciranja.
- **Prepričajte se**, da lahko vidite zaslon pripomočka.
- Kožo okrog mesta injiciranja **ne** stiskajte.

**Pozor:** Če vam pripomoček z vstavljenim vložkom pade na tla, vložek izvržite in zavržite. Glejte stran Odpravljanje težav v Priročniku za uporabo pripomočka.



- **Pritisnite in držite** gumb za injiciranje, da začnete z injiciranjem po navodilih na zaslonu.  
**Opomba:** Ko se injiciranje začne, lahko gumb za injiciranje spustite.



- **Držite** pripomoček prislonjen na kožo in počakajte, da injicira zdravilo.
- **Glejte** zaslon pripomočka.
- Pripomočka **ne** premikajte, nagibajte ali odstranjujte s kože, dokler ne prejmete takšnih navodil na zaslonu.  
**Opomba:** Če pripomoček odstranite prej kot po navodilih, ga **ne** postavljajte nazaj na mesto injiciranja oziroma ne injicirajte drugega odmerka. Za nasvet se obrnite na zdravstvenega delavca.



- **Dvignite in držite** pripomoček stran od kože. Zaslону pripomočka bo prikazal, da je injiciranje končano.
- **Počakajte.** Pripomoček bo vložek delno izvrgel iz spodnjega dela. To lahko traja do 10 sekund.  
V tem času **ne** pokrivajte spodnjega dela pripomočka.  
Ne vstavljajte prstov v pripomoček, saj bo v tem času igla izpostavljena.
- Če opazite kapljico krvi, na mesto injiciranja pritisnite kos vate ali blazinico gaze, dokler se krvavitev ne ustavi. **Ne** drgnite.



- **Izlecite** vložek naravnost ven iz pripomočka, ko ga je ta delno izvrgel.
- **Preverite**, da vložek ne vsebuje več zdravila, pri čemer mora biti v okencu za pregledovanje vidna siva črtica. Če črtica ni vidna, morda niste prejeli celotnega odmerka. Za nasvet se obrnite na zdravstvenega delavca.
- Vložka **ne** uporabite ponovno in ga ne vstavljajte nazaj v pripomoček.
- Uporabljeni vložek takoj **zavržite** v ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov, kot vam je to naročil zdravstveni delavec ali farmacevt ter v skladu z lokalno zdravstveno in varnostno zakonodajo.

--konec Navodil za uporabo--