

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 25 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен полиартрит

Лечение на активния ювенилен идиопатичен полиартрит при деца и юноши на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат. Enbrel не е проучван при деца на възраст под 4 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12

седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична употреба

Ювенилен идиопатичен артрит (на възраст 4 и повече години)

0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза) след разтваряне на 25 mg Enbrel в 1 ml разтворител, дадени два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите.

Плакетен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези

инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторира за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена

клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Покритието на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс (суха естествена гума), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато се пипа от или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонен риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични

проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се пациентите с ювенилен идиопатичен артрит, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазис артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране

на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакетен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получаващи плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получаващи плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки: Гърчове
Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Повишени чернодробни ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Сърбеж
Нечести: Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки: Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести: Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж,

алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориаитичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностово разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, тип I захарен диабет и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване на деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel през 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършващи 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациенто-година), гадене (9%, 1,0 събитие на пациенто-година), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациенто-година) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациенто-година).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m^2 , последвана от подкожни дози от 16 mg/m^2 , прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel

подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалния и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалния тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel

или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR).

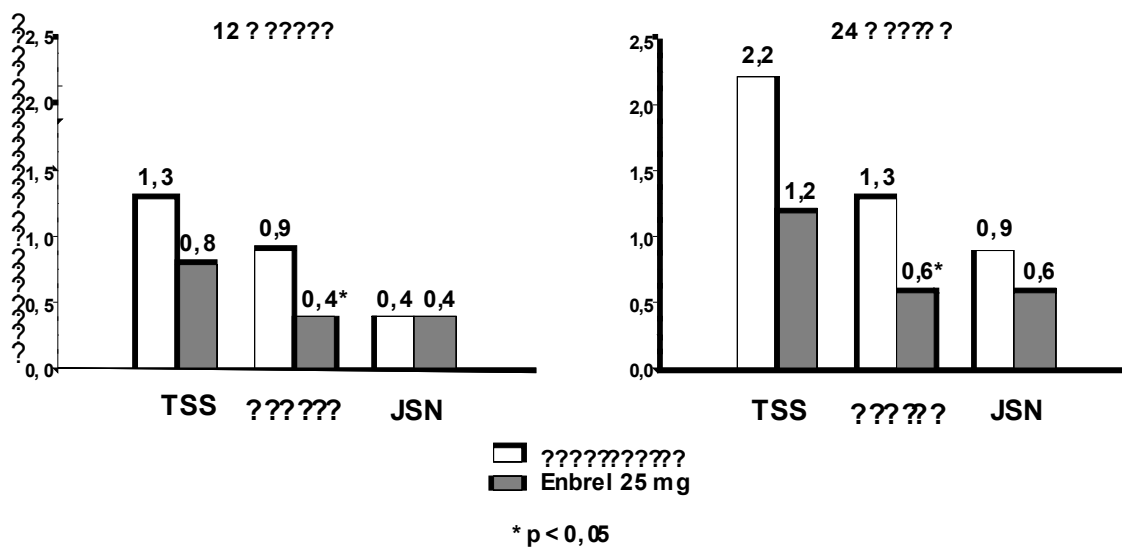
Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора). Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоросте DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

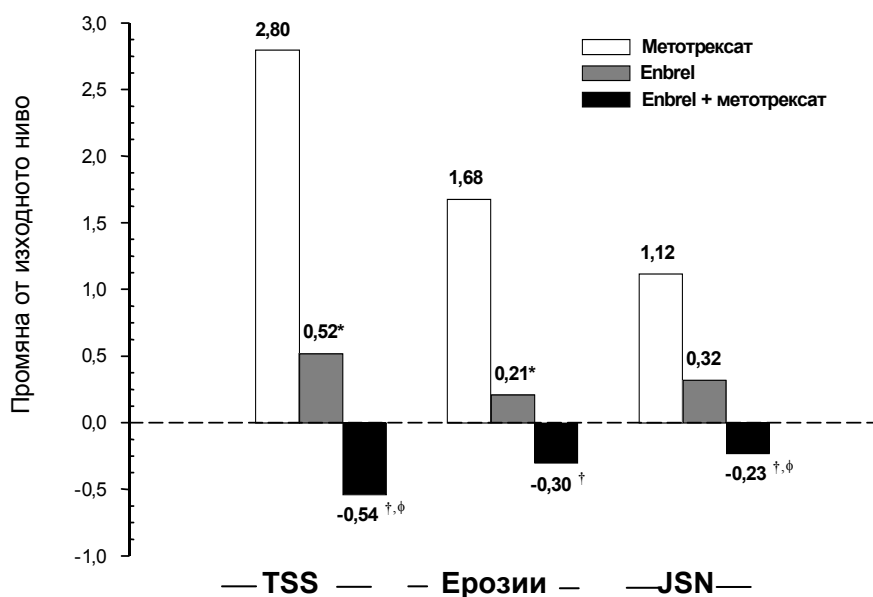
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и φ = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга).

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel бяха оценени при едно проучване от две части при 69 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит. Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на ювенилния идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на стабилна доза единично нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два

пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез JRA дефиницията за подобрене (DOI), определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерии на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерии на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които поучават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3. месец до 7. месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel, или за оценка на комбинацията на Enbrel с метотрексат.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: p < 0,001, Enbrel спр. плацебо

c: p < 0,01, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването (p < 0,001), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо (p < 0,001).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, p ≤ 0,001). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрение по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрение или 70% подобрение.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001).

На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
PASI 50	14	n = 162 сед. 12 58*	n = 162 сед. 24 ^a 70	n = 164 сед. 12 74*	n = 164 сед. 24 ^a 77	9	n = 196 сед. 12 64*	n = 196 сед. 12 77*	9	n = 96 сед. 12 69*	n = 90 сед. 24 ^a 83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на

заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакратен псориазис е сходна.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} от 2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l, C_{min} от 1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l и парциална AUC от 297 mgh/l спр. 316 mgh/l съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21) спр. 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

При едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4 годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, ако се преизчисли по тегло) в сравнение с по-големите деца (12 годишна възраст) и възрастни. Имитирането на дозирането предполага, че докато по-големите деца (10-17 годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчваната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Манитол
Захароза
Трометамол.
Разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Доказана е химичната и физичната стабилност за 48 часа при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение е отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 6 часа при 2°C – 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и проверени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от тип I стъкло с игли от неръждаема стомана. Картонените опаковки съдържат 4 флакона от Enbrel с 4 предварително напълнени спринцовки с разтворител и 8 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 25 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Прахът е бял.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен полиартрит

Лечение на активния ювенилен идиопатичен полиартрит при деца и юноши на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат. Enbrel не е проучван при деца на възраст под 4 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се

спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична употреба

Ювенилен идиопатичен артрит (на възраст 4 и повече години)

0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза) след разтваряне на 25 mg Enbrel в 1 ml разтворител, давани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите.

Плакетен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторират за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се пациентите с ювенилен идиопатичен артрит, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между

трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориатичен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакатен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получаващи плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакатен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получаващи плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки: Гърчове
Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Повишени чернодробни ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Сърбеж
Нечести: Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки: Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести: Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж,

алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориаитичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакaten псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакaten псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностово разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, тип I захарен диабет и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване на деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel през 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършващи 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациенто-година), гадене (9%, 1,0 събитие на пациенто-година), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациенто-година) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациенто-година).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m^2 , последвана от подкожни дози от 16 mg/m^2 , прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel

подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалния и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалния тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel

или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

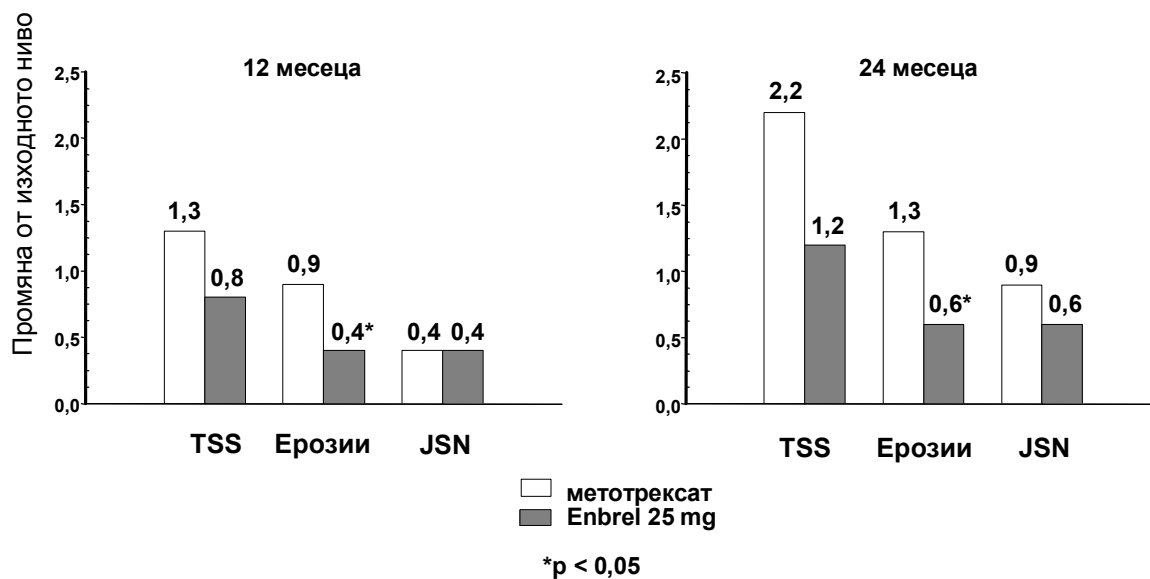
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

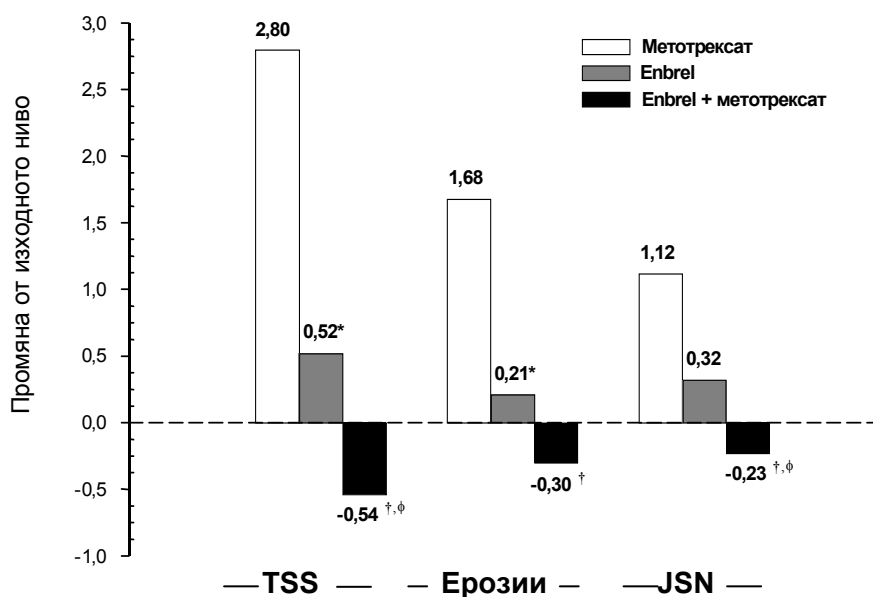
b: Стойностите за DAS са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга).

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel бяха оценени при едно проучване от две части при 69 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит. Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на ювенилния идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на стабилна доза единично нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два

пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез JRA дефиницията за подобрене (DOI), определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерии на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерии на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3. месец до 7. месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel, или за оценка на комбинацията на Enbrel с метотрексат.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. $p = 0,0001$.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001).

На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a	n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на

заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакратен псориазис е сходна.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} от 2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l, C_{min} от 1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l и парциална AUC от 297 mgh/l спр. 316 mgh/l съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21) спр. 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

При едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4 годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, ако се преизчисли по тегло) в сравнение с по-големите деца (12 годишна възраст) и възрастни. Имитирането на дозирането предполага, че докато по-големите деца (10-17 годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Манитол
Захароза
Трометамол.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Доказана е химичната и физичната стабилност за 48 часа при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение е отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 6 часа при 2°C – 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и проверени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Картонените опаковки съдържат 4 флакона от Enbrel и 8 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 25 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен полиартрит

Лечение на активния ювенилен идиопатичен полиартрит при деца и юноши на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат. Enbrel не е проучван при деца на възраст под 4 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се

спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична употреба

Ювенилен идиопатичен артрит (на възраст 4 и повече години)

0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза) след разтваряне на 25 mg Enbrel в 1 ml разтворител, давани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите.

Плакетен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози)

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторират за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонен риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се пациентите с ювенилен идиопатичен артрит, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижаване на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между

трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакетен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получавали плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки: Гърчове
Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Повишени чернодробни ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Сърбеж
Нечести: Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки: Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести: Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж,

алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазисен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили < 1000 / mm³). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностово разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, тип I захарен диабет и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване на деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel през 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършващи 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациенто-година), гадене (9%, 1,0 събитие на пациенто-година), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациенто-година) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациенто-година).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel

подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel

или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

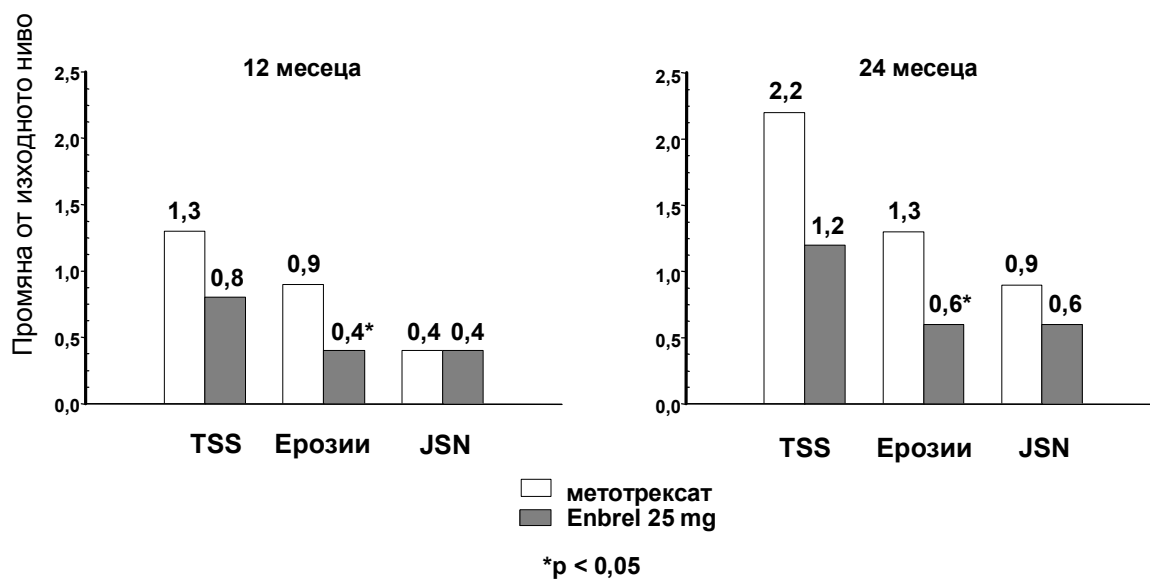
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

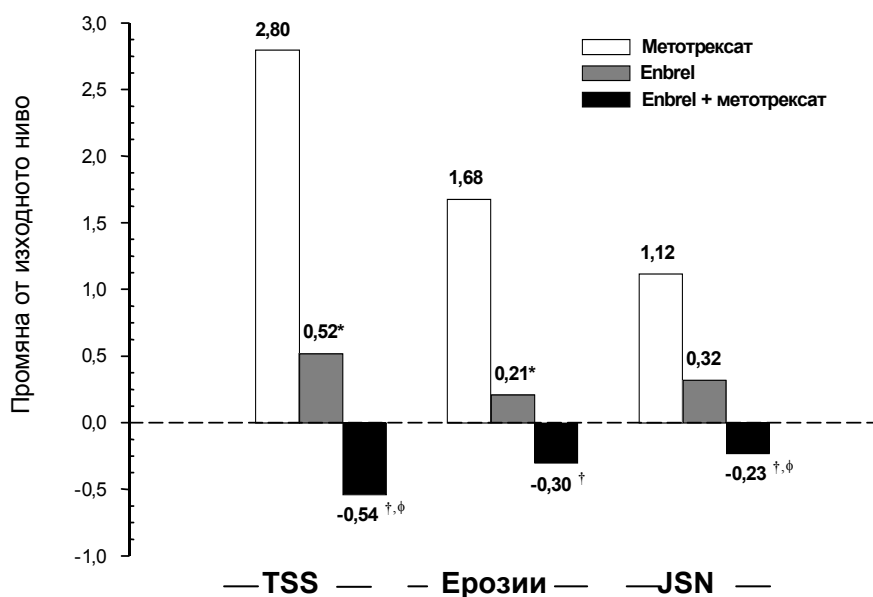
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга).

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel бяха оценени при едно проучване от две части при 69 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит. Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на ювенилния идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на стабилна доза единично нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При

част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез JRA дефиницията за подобрене (DOI), определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерии на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерии на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3. месец до 7. месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel, или за оценка на комбинацията на Enbrel с метотрексат.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. $p = 0,0001$.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрение по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрение или 70% подобрение.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001).

На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a	n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на

заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} от 2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l, C_{min} от 1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l и парциална AUC от 297 mgh/l спр. 316 mgh/l съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21) спр. 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml. При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

При едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите

на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4 годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, ако се преизчисли по тегло) в сравнение с по-големите деца (12 годишна възраст) и възрастни. Имитирането на дозирането предполага, че докато по-големите деца (10-17 годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългоопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Манитол
Захароза
Трометамол.

Разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Доказана е химичната и физичната стабилност за 48 часа при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение е отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 6 часа при 2°C – 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и проверени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от тип I стъкло. Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 флакона от Enbrel с 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптери за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 50 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Прахът е бял.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните

стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчаната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Педиатрична употреба

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторират за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне

сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазис артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакетен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получаващи плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания,

честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки:	Гърчове Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)
--------	--

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:	Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*
----------	--

Хепато-билиарни нарушения:

Редки:	Повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:	Сърбеж
Нечести:	Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив,

	псориазоформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки:	Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки:	Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки:	Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром
--------	--

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести:	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести:	Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакатен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света

са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получавалите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получавалите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получавалите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалния и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалния тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медира от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при

възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакaten псориазис и четири проучвания при възрастни с плакaten псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR). Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

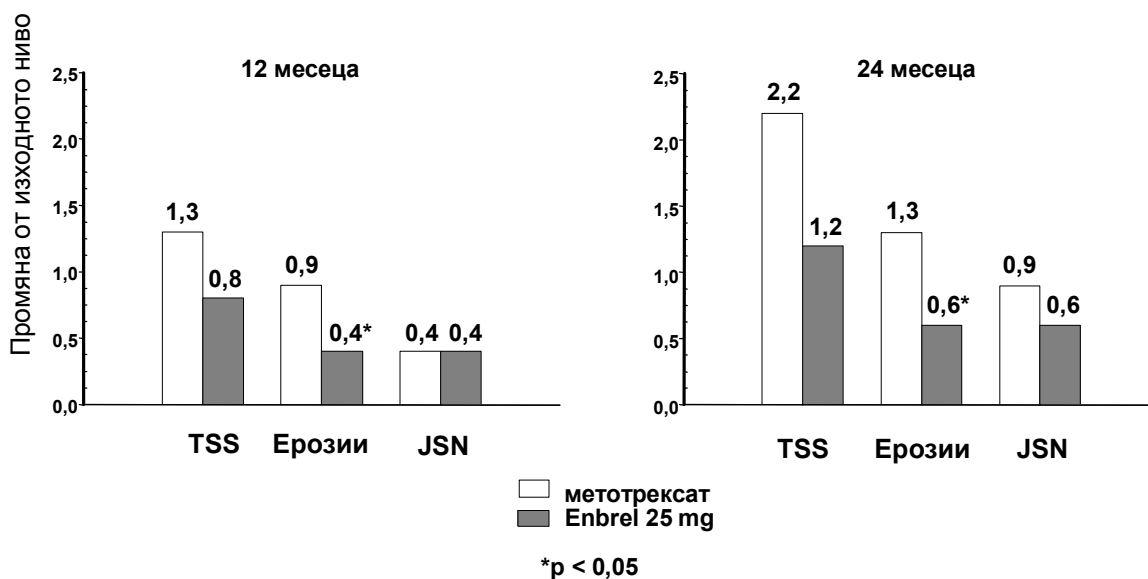
След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на

24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА <3 ГОДИНИ



При едно друго активно контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоросте DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

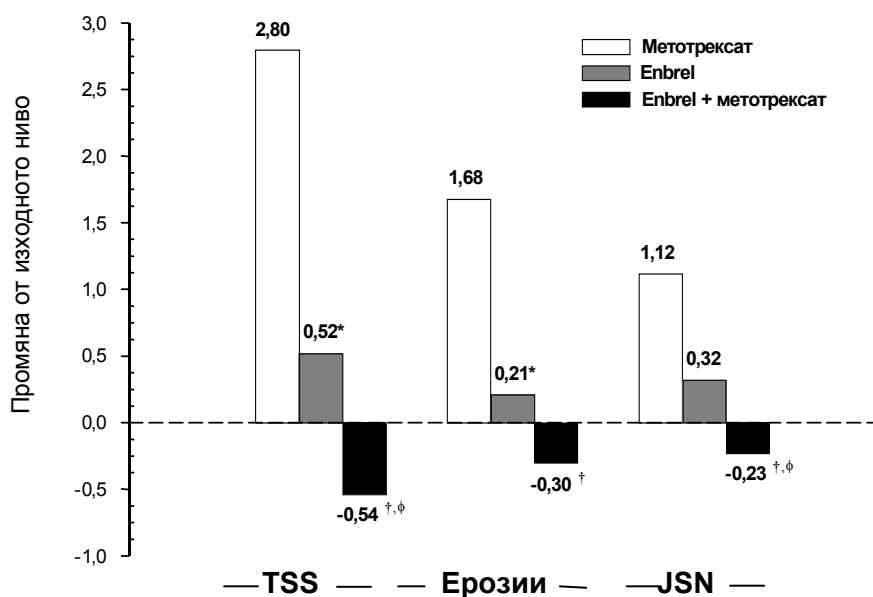
РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.
 б: Стойностите за DAS са средни.
 в: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6
 Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга). Единична инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4)

асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакватен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично
b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо
c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозираш спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозираш спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозираш спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозираш спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозираш спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозираща спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 24 ^a	50 mg ДПС n = 164 сед. 12	50 mg ДПС n = 164 сед. 24 ^a		25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението.

Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI \geq 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор \geq 3, включващ \geq 10% от BSA, и PASI \geq 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализираци и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биэкспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, с анкилозиращ спондилит и плакратен псориазис е сходна.

Показано бе, че профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние, т.е. C_{max} (2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l) и парциална AUC (297 mgh/l спр. 316 mgh/l), са съпоставими при РА пациентите, лекувани съответно с 50 mg етанерцепт веднъж седмично (n=21) и 25 mg етанерцепт два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Манитол
Захароза

Трометамол.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Доказана е химичната и физичната стабилност за 48 часа при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение е отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 6 часа при 2°C – 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и проверени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 флакона и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/006

EU/1/99/126/007

EU/1/99/126/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 50 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните

стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчаната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Педиатрична употреба

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторира за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне

сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазис артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакетен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получаващи плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания,

честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки:	Гърчове Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)
--------	--

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:	Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*
----------	--

Хепато-билиарни нарушения:

Редки:	Повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:	Сърбеж
--------	--------

Нечести:	Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки:	Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки:	Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки:	Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром
--------	--

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести:	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести:	Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозираш спондилит и плакатен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозираш спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакатен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозираш спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакатен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит

приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакати псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакати псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при

възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти- с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR). Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

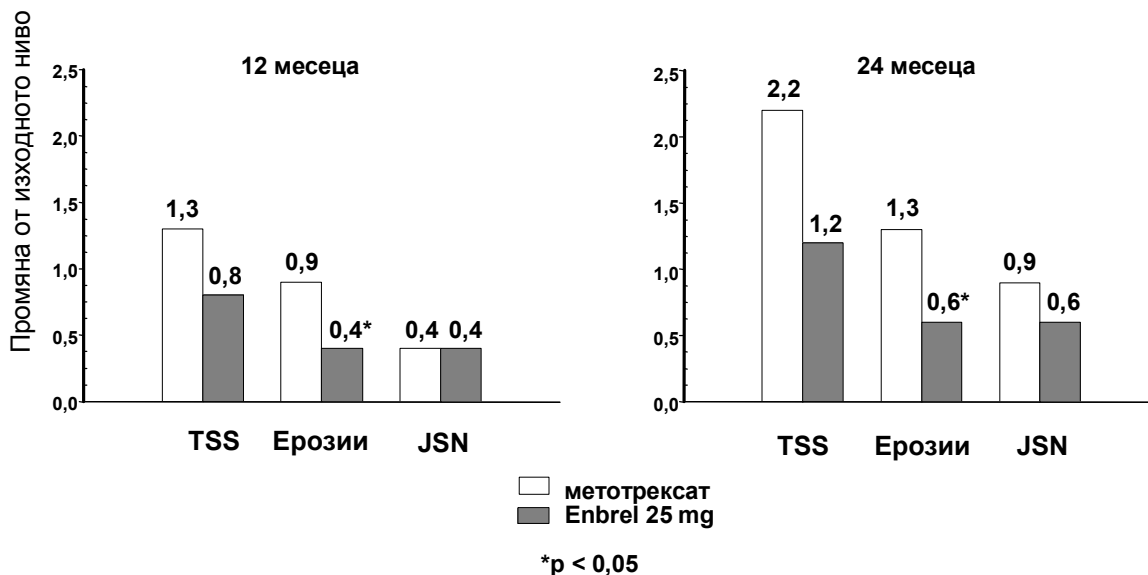
След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на

24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоровете DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
<u>DAS</u>			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
<u>HAQ</u>			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

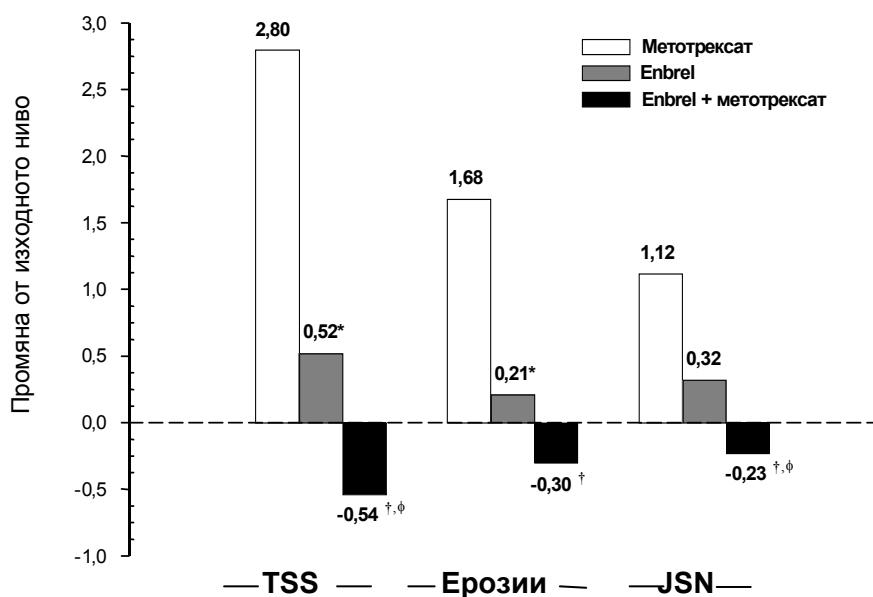
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга). Единична инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4)

асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакати псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично
b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо
c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 24 ^a	50 mg ДПС n = 164 сед. 12	50 mg ДПС n = 164 сед. 24 ^a		25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението.

Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и $PASI \geq 12$). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализираци и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биэкспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Показано бе, че профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние, т.е. C_{max} (2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l) и парциална AUC (297 mgh/l спр. 316 mgh/l), са съпоставими при РА пациентите, лекувани съответно с 50 mg етанерцепт веднъж седмично (n=21) и 25 mg етанерцепт два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългоопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Манитол
Захароза

Трометамол.

Разтворител:
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Доказана е химичната и физичната стабилност за 48 часа при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето за съхранение е отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да е по-дълго от 6 часа при 2°C – 8°C, освен ако разтварянето не е било осъществено при контролирани и проверени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от тип I стъкло.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 флакона от Enbrel с 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 2, 4 или 12 игли, 2, 4 или 12 адаптери за флакон и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.
Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа по 25 mg от етанерцепт (*etanercept*). След като се разтвори, разтворът съдържа 25 mg/ml етанерцепт.

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

Разтворът съдържа бензилов алкохол 9 mg/ml като консервант (вж. точка 4.4). За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен полиартрит

Лечение на активния ювенилен идиопатичен полиартрит при деца и юноши на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат. Enbrel не е проучван при деца на възраст под 4 години.

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ювенилен идиопатичен артрит или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Всеки флакон с Enbrel от 25 mg/ml трябва да се употреби за максимум две дози, приложени на един и същ пациент.

Дозировка

Специални популации

Педиатрична употреба

Ювенилен идиопатичен артрит (на възраст 4 и повече години)

0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза) след разтваряне на 25 mg Enbrel в 1 ml разтворител, давани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приготвянето, приложението и повторната употреба на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

Enbrel не трябва да се дава на недоносени или новородени деца, тъй като разтворът съдържа бензилов алкохол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторират за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се пациентите с ювенилен идиопатичен артрит, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при възрастни пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Бензилов алкохол

Enbrel съдържа бензилов алкохол като помощно вещество, което може да причини токсични реакции и анафилактични реакции у кърмачета и деца до 3 годишна възраст и не трябва да се дава на недоносени или новородени деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижаване на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти (вж. по-долу, „Нежелани лекарствени реакции при възрастни”). Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностово разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, тип I захарен диабет и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване на деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel през 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършващи 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациенто-година), гадене (9%, 1,0 събитие на пациенто-година), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациенто-година) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациенто-година).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакатен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получаващи плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано

проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите [†] , васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки:	Гърчове Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализиращи демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)
--------	--

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:	Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*
----------	--

Хепато-билиарни нарушения:

Редки:	Повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:	Сърбеж
Нечести:	Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки:	Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки:	Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки:	Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром
--------	--

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести:	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести:	Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация.

† Моля, вижте подточка „Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит” по-горе.

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфолиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис,

лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α),
ATC код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медира от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизъмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит, четири проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис, и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel бяха оценени при едно проучване от две части при 69 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит. Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на ювенилния идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на стабилна доза единично нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон (<0,2 mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез JRA дефиницията за подобрене (DOI), определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерии на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерии на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3. месец до 7. месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel, или за оценка на комбинацията на Enbrel с метотрексат.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p<0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и

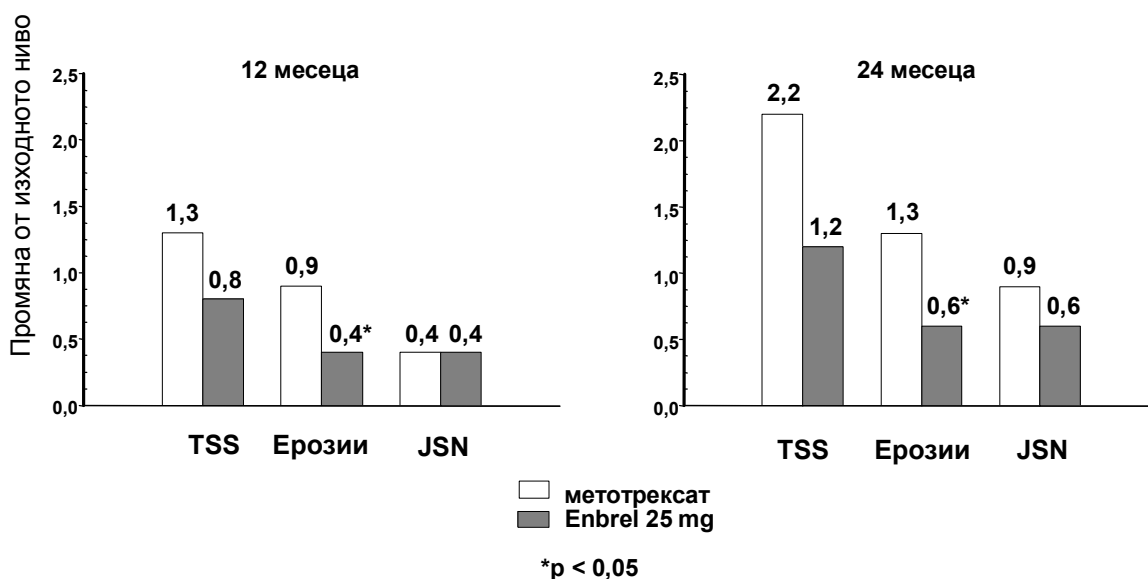
подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрени при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрение, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрение на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоровете DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ; СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ СПР. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за non-респондери.

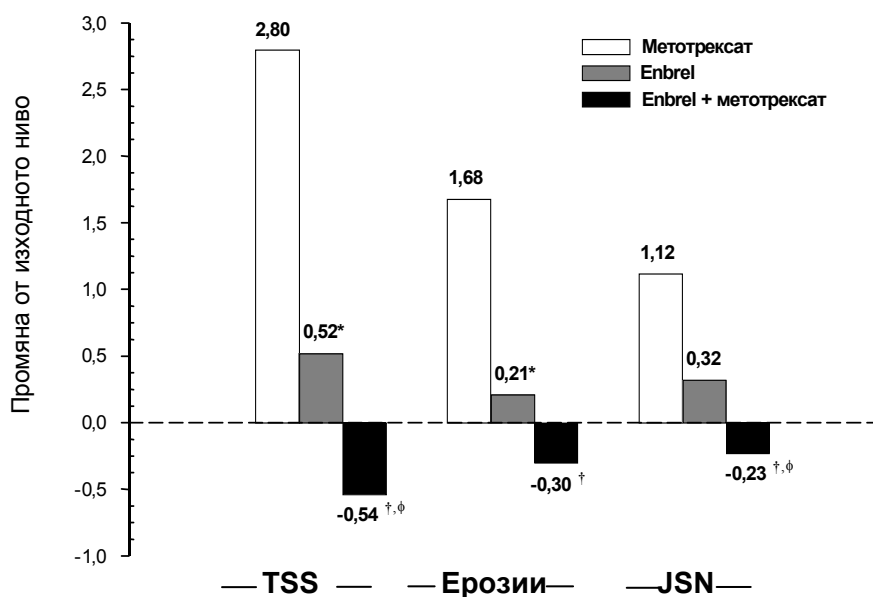
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на p-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор ($PASI < 50$ или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	Прочуване 2				Прочуване 3			Прочуване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a	n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

- a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.
- b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Прочуване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Специални популации

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

При едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4 годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, ако се преизчисли по тегло) в сравнение с по-големите деца (12 годишна възраст) и възрастни. Имитирането на дозирането предполага, че докато по-големите деца (10-17 годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

Възрастни

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} от 2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l, C_{min} от 1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l и парциална AUC от 297 mgh/l спр. 316 mgh/l съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21) спр. 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Манитол

Захароза

Трометамол.

Разтворител:

Вода за инжекции

Бензилов алкохол.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне химичната и физичната стабилност е доказана за 14 дни при 2°C – 8°C. От микробиологична гледна точка след като се разтвори, продуктът може да се съхранява за максимум 14 дни при 2°C – 8°C. Други срокове за съхранение и условия са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло (4 ml, тип I стъкло) с гумени запушалки, алуминиеви печати и отчупващи се пластмасови капачки. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи бактериостатична вода за инжекции. Спринцовките са от тип I стъкло с игли от неръждаема стомана. Картонените опаковки съдържат 4 флакона от Enbrel с 4 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 8 празни пластмасови спринцовки, 20 игли от неръждаема стомана и 24 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml бактериостатична вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледо жълт, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известна бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. Започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето, приложението и повторната употреба на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.
Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа по 25 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен или бледо жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен полиартрит

Лечение на активния ювенилен идиопатичен полиартрит при деца и юноши на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат. Enbrel не е проучван при деца на възраст под 4 години.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се

спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична употреба

Enbrel се предлага в спринцовка за еднократна употреба за пациенти с тегло 62,5 kg или повече. Предлагат се лиофилизирани флакони от по 25 mg, от които могат да се прилагат дози по-малки от 25 mg.

Ювенилен идиопатичен артрит (на възраст 4 и повече години)

0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), давани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите.

Плакетен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени

гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторира за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена

клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Покритието на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс (суха естествена гума), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато се пипа от или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични

проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се пациентите с ювенилен идиопатичен артрит, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазис артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране

на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориазисен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакетен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получавали плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки: Гърчове
Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: Повишени чернодробни ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Сърбеж
Нечести: Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки: Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести: Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж,

алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориаитичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностово разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, тип I захарен диабет и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване на деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel през 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършващи 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациенто-година), гадене (9%, 1,0 събитие на пациенто-година), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациенто-година) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациенто-година).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m^2 , последвана от подкожни дози от 16 mg/m^2 , прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel

подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовията и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel

или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

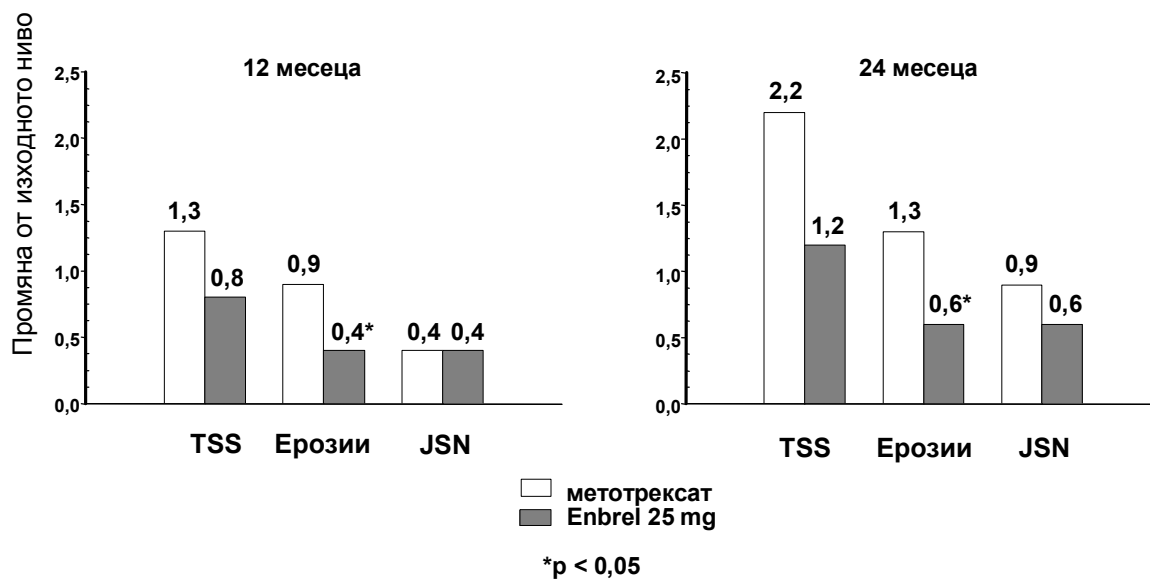
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получавачи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоросте DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

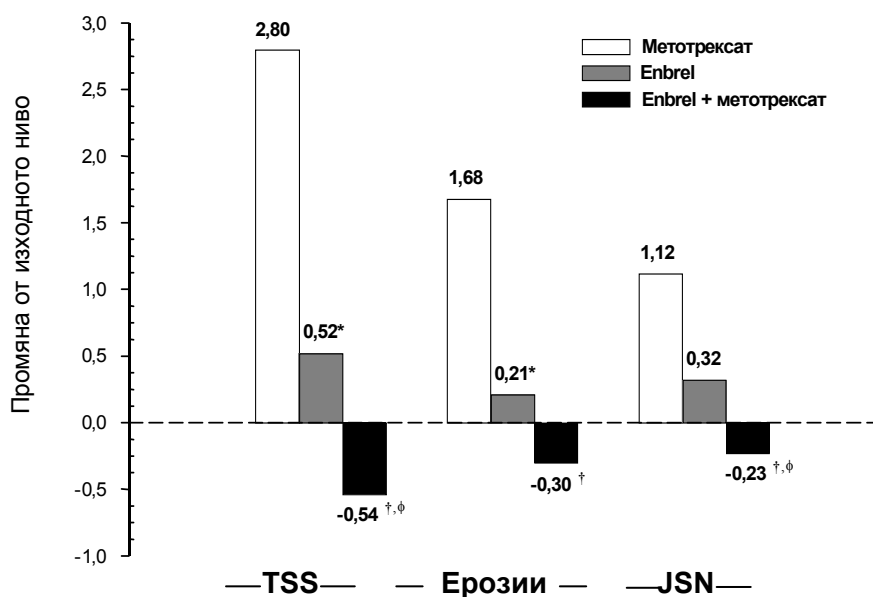
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ СПР. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и φ = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга).

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel бяха оценени при едно проучване от две части при 69 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит. Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на ювенилния идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на стабилна доза единично нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При

част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез JRA дефиницията за подобрене (DOI), определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерии на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерии на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които поучават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3. месец до 7. месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel, или за оценка на комбинацията на Enbrel с метотрексат.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: p < 0,001, Enbrel спр. плацебо

c: p < 0,01, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването (p < 0,001), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо (p < 0,001).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, p ≤ 0,001). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозираш спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозираш спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозираш спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001).

На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). За пациентите, получаващи 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на

заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-атата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакратен псориазис е сходна.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} от 2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l, C_{min} от 1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l и парциална AUC от 297 mgh/l спр. 316 mgh/l съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21) спр. 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

При едно проучване на ювенилен идиопатичен полиартрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с

ревматоиден артрит. Най-малките деца (4 годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, ако се преизчисли по тегло) в сравнение с по-големите деца (12 годишна възраст) и възрастни. Имитирането на дозирането предполага, че докато по-големите деца (10-17 годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългоопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Спринцовка от безцветно стъкло (тип I стъкло) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с Enbrel и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа суха естествена гума (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка с Enbrel за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка се остави да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър и безцветен или бледо жълт и практически без видими частици.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.
Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа по 50 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен или бледо жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните

стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel се предлага в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчаната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Педиатрична употреба

Enbrel се предлага в спринцовка за еднократна употреба за пациенти с тегло 62,5 kg или повече. Предлагат се лиофилизирани флакони от по 25 mg, от които могат да се прилагат дози по-малки от 25 mg.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторира за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Покритието на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс (суха естествена гума), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато се пипа от или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонов риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазисен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазисен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-

малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно

от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориатичен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакатен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получавали плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано

проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки:	Гърчове Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)
--------	--

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:	Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*
----------	--

Хепато-билиарни нарушения:

Редки:	Повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:	Сърбеж
Нечести:	Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки:	Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Много редки:	Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки:	Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром
--------	--

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести:	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*
Чести:	Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбоза, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирани), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични

микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиата и псориазисните плаки на пациенти с псориазисен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориазисните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориазисен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR). Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

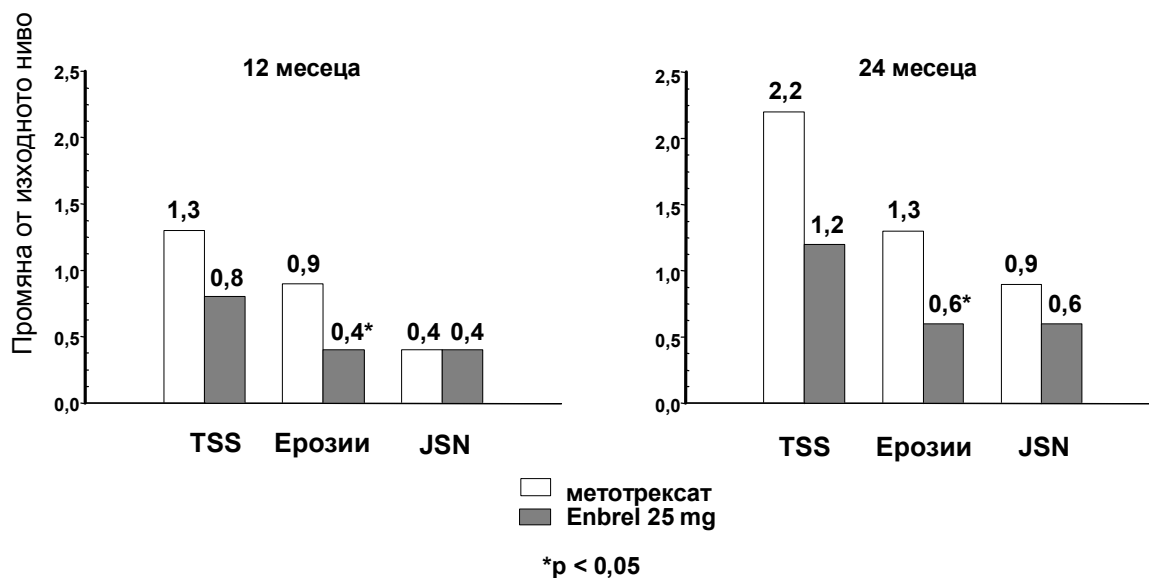
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобвени при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL СПР. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоровете DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

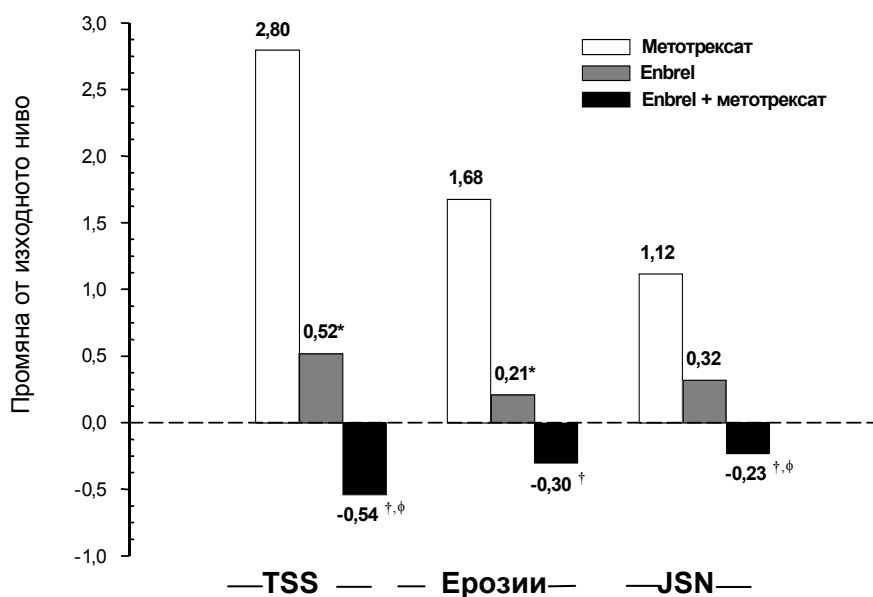
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на p-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и $\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга). Единична инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4)

асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично
b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо
c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозираща спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----				-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

а. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

б. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението.

Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI \geq 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор \geq 3, включващ \geq 10% от BSA, и PASI \geq 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hg/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакратен псориазис е сходна.

Показано бе, че профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние, т.е. C_{max} (2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l) и парциална AUC (297 mgh/l спр. 316 mgh/l), са съпоставими при РА пациентите, лекувани съответно с 50 mg етанерцепт веднъж седмично (n=21) и 25 mg етанерцепт два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългоопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчваната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Спринцовка от безцветно стъкло (тип I стъкло) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки с Enbrel и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа суха естествена гума (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка с Enbrel за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка се остави да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър и безцветен или бледо жълт и практически без видими частици.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.

Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа по 50 mg от етанерцепт (*etanercept*).

Етанерцепт е рецептор p75 Fc фузионен протеин за човешки тумор некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО). Етанерцепт е димер от химерен белтък, получен чрез генно инженерство посредством сливане на екстрацелуларния лиганд-свързващ домен на рецептор-2 (TNFR2/p75) на човешки тумор некротизиращ фактор към Fc домена на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа шарнирния участък, CH₂ и CH₃ регионите, но не и CH₁ региона на IgG1. Етанерцепт съдържа 934 аминокиселини и има явно молекулно тегло от приблизително 150 килодалтона. Силата е определена чрез измерване на способността на етанерцепт да неутрализира медираното от TNF α инхибиране на растежа на A375 клетките. Специфичната активност на етанерцепт е $1,7 \times 10^6$ единици/mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен или бледо жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите заболяването антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако не е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel самостоятелно или в комбинация с метотрексат понижава скоростта на прогресиране на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресиране на увреждането на периферните

стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис

Лечение на възрастни с умерен до тежък плакатен псориазис, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 8 години, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента.

Enbrel предварително напълнена писалка се предлага в разфасовки от 50 mg. Други форми на Enbrel се предлагат в разфасовки от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Педиатрична употреба

Enbrel се предлага в спринцовка за еднократна употреба за пациенти с тегло 62,5 kg или повече. Предлагат се лиофилизирани флакони от по 25 mg, от които могат да се прилагат дози по-малки от 25 mg.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 8 и повече години)

0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Начин на приложение

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на Enbrel”.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички и вируси. В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са разпознати, което довежда до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извън белодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна медицинска анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имunosупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните тестове за скрининг, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са в сила регионални предписания). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Сигналната карта на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с регионалните предписания. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на вируса на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на вируса на хепатит В (HBV), лекувани с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Пациенти с риск от заразяване с HBV трябва да се изследват за наличие на HBV инфекция преди започване на лечение с Enbrel. Трябва да се действа предпазливо, когато се прилага Enbrel на пациенти, определени като носители на HBV. Ако Enbrel се употребява при носители на HBV, пациентите трябва да се мониторира за признаци и симптоми на активна HBV инфекция и, ако се наложи, трябва да се започне подходящо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа латекс (суха естествена гума), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато се пипа от или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на хазяина срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване на 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия или хронични инфекции.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. Освен това съществува повишен фонен риск от лимфом при пациенти с ревматоиден артрит с дългосрочно, високо активно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. При настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми или други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Немеланомен кожен рак (НМКР)

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за немеланомен кожен рак. Комбинирането на резултатите от контролираните с плацебо и активно вещество клинични проучвания на Enbrel показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, които са с повишен риск за НМКР (включително пациентите с псориазис или анамнеза за провеждана PUVA терапия).

Ваксинации

Не трябва да се дават живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-

малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/осигуряващи грижи лица трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив, бледост), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Заболявания на ЦНС

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване на ЦНС или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се дава в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи заболяването антиревматични средства (МЗАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно

от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо контролирано проучване на 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с сулфасалазин

При едно клинично проучване на възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вж. точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с дигоксин или варфарин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват проучвания на Enbrel при бременни жени. Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности. Затова не се препоръчва употребата на Enbrel при бременни жени, а жените в детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Кърмене

Не е известно дали етанерцепт се екскретира в човешката кърма. След подкожно приложение на лактиращи плъхове етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Тъй като имуноглобулините, подобно на много лекарствени продукти, могат да се екскретират с човешката кърма, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре Enbrel, докато се кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции при възрастни

Enbrel е проучен при 2680 пациенти с ревматоиден артрит при двойно-слепи и открити проучвания. Този опит включва 2 плацебо контролирани проучвания (349 пациенти на Enbrel и 152 пациенти на плацебо) и 2 активно контролирани проучвания, едно активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel с метотрексат (415 пациенти на Enbrel и 217 пациенти на метотрексат) и едно друго активно-контролирано проучване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), метотрексат (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с метотрексат (231 пациенти). Процентът на пациентите, които спират лечението поради нежелани реакции, е един и същ както в лечебната група на Enbrel, така и в лечебната група на плацебо. При първото активно-контролирано проучване честотата на отпадане е значително по-висока за метотрексат (10%) отколкото за Enbrel (5%). При второто активно-контролирано проучване честотата на спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи: Enbrel (16%), метотрексат (21%) и Enbrel в комбинация с метотрексат (17%). Освен това Enbrel е проучван при 240 пациенти с псориатичен артрит, които са участвали в 2 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания и едно открито продължено проучване. Петстотин и осем (508) пациенти с анкилозиращ спондилит са лекувани с Enbrel при 4 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания. Enbrel е проучван също при 1492 пациенти с плакатен псориазис за най-много 6 месеца при 5 двойно-слепи плацебо контролирани проучвания.

При двойно-слепи клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакциите на мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции сред пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит, лекувани при плацебо контролирани проучвания, сериозните нежелани реакции възникват с честота 4% при 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% от 152 получавали плацебо пациенти. При първото активно-контролирано проучване сериозните нежелани реакции възникват с честота 6% при 415 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 8% от 217 лекувани с метотрексат пациенти. При второто активно-контролирано

проучване честотата на сериозните нежелани реакции след 2 години лечение е сходна между трите лечебни групи (Enbrel 16%, метотрексат 15% и Enbrel в комбинация с метотрексат 17%). Сред пациентите с плакетен псориазис, лекувани при плацебо контролирани проучвания, честотата на сериозните нежелани реакции е около 1,4% от 1341 пациенти, лекувани с Enbrel, в сравнение с 1,4% от 766 пациенти, получавали плацебо.

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на опита след пускането на пазара.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Много чести:	Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекции)*
Нечести:	Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки:	Туберкулоза, опортюнистични инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални и атипични микобактериални инфекции)*

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки:	Апластична анемия*

Нарушения на имунната система:

Чести:	Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*
Редки:	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм)
С неизвестна честота:	Синдром на активиране на макрофагите*, васкулит-позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата

Нарушения на нервната система:

Редки:	Гърчове Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4)
--------	--

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести:	Интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза)*
----------	--

Хепато-билиарни нарушения:

Редки:	Повишени чернодробни ензими
--------	-----------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:	Сърбеж
Нечести:	Немеланомен кожен рак (вж. точка 4.4), ангиоедем, уртикария, обрив, псориазиформен обрив, псориазис (включително нов пристъп и пустулозен, предимно по дланите и ходилата)
Редки:	Кожен васкулит (включително левкоцитокластичен васкулит), Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе

Много редки: Токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Редки: Подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус-подобен синдром

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*

Чести: Фебрилитет

Сърдечни нарушения:

Има съобщения за влошаване на застойната сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

*вж. по-долу Допълнителна информация

Допълнителна информация

Сериозни нежелани реакции, съобщавани при клиничните проучвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис при плацебо контролираните, активно-контролираните и открити проучвания на Enbrel, съобщаваните сериозни нежелани реакции включват злокачествени заболявания (вж. по-долу), астма, инфекции (вж. по-долу), сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, стомашно-чревни кръвоизливи, бурсит, обърканост, депресия, диспнея, нарушено зарастване, бъбречна недостатъчност, бъбречни камъни, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, мембранозен гломерулонефрит, полимиозит, тромбфлебит, увреждане на черния дроб, левкопения, пареза, парестезия, световъртеж, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, костни фрактури, лимфаденопатия, улцерозен колит, чревна обструкция, еозинофилия, хематурия и саркоидоза.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са 129 случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спр. 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се дава никакво лечение и повечето пациенти, на които е давано

лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакатен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, живото-застрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойно-слепите и открити проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*), и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациента, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са причинени от *Pneumocystis* и *Aspergillus*. Инвазивни гъбични инфекции са причинител на повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които развиват нова позитивност за ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при

пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получавалите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват наново позитивност за анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получавалите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с никой от получавалите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинично представяне и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициално белодробно заболяване

Има постмаркетингови съобщения за интерстициално белодробно заболяване (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Лабораторни изследвания

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания обикновено не са необходими специални лабораторни изследвания в допълнение към внимателното медицинско лечение и наблюдение на пациентите.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000 / \text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нежелани реакции при плакатен псориазис в детска възраст

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m^2 , последвана от подкожни дози от 16 mg/m^2 , прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α),
АТС код: L04AB01

Тумор некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и синовиалните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната течност на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в синовиалните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFRs регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFRs на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това употребата на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор придава по-дълъг полуживот на серума.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинични проучвания

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматични средства (МЗАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR). Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3. и 6. месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3. и 6. месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5%

съответно на 3. и 6. месец; $p < 0,01$ Enbrel спр. плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

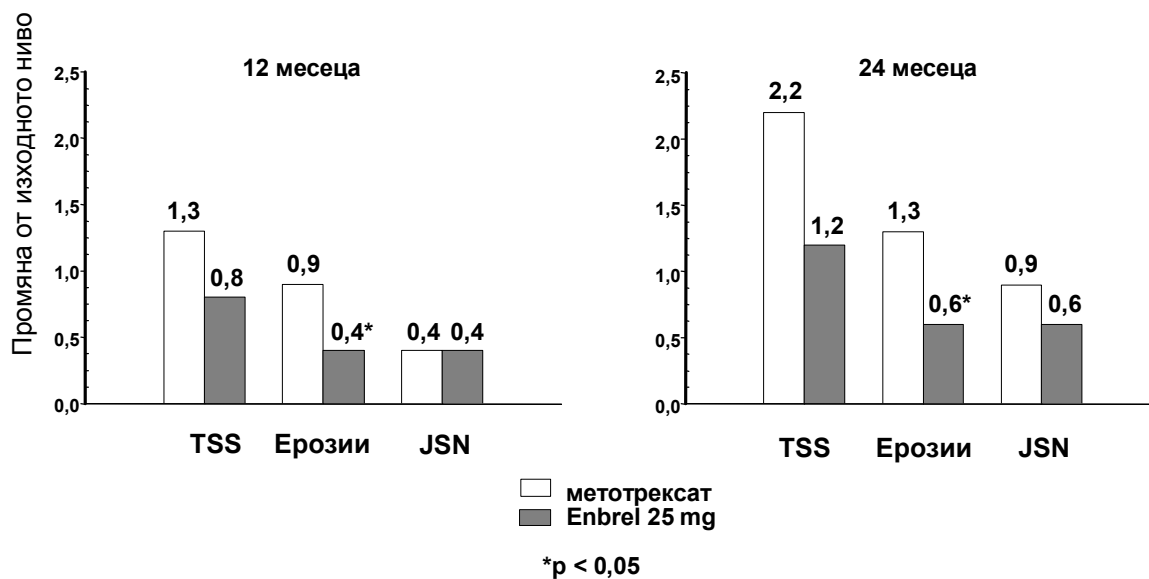
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3. и 6. месец към по-малко от 5% от лицата в рамките на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3. месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът Health Assessment Questionnaire (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3. и 6. месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължаващи трайни отговори се наблюдават за максимум 48 месеца при проучванията с открито продължение на лечението, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване. Липсва дългосрочен опит.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени радиографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12. месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено радиографски и се изразява като промяна в общия скор Total Sharp Score (TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (JSN). Радиографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6., 12. и 24. месец. Дозата от 10 mg Enbrel има последователно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значимо по-добър от метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12., така и на 24. месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ <3 ГОДИНИ



При едно друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и радиографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо заболяването антиревматично средство (МЗАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24., така и на 52. седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

РЕЗУЛТАТИ ЗА КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ НА 12. МЕСЕЦ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

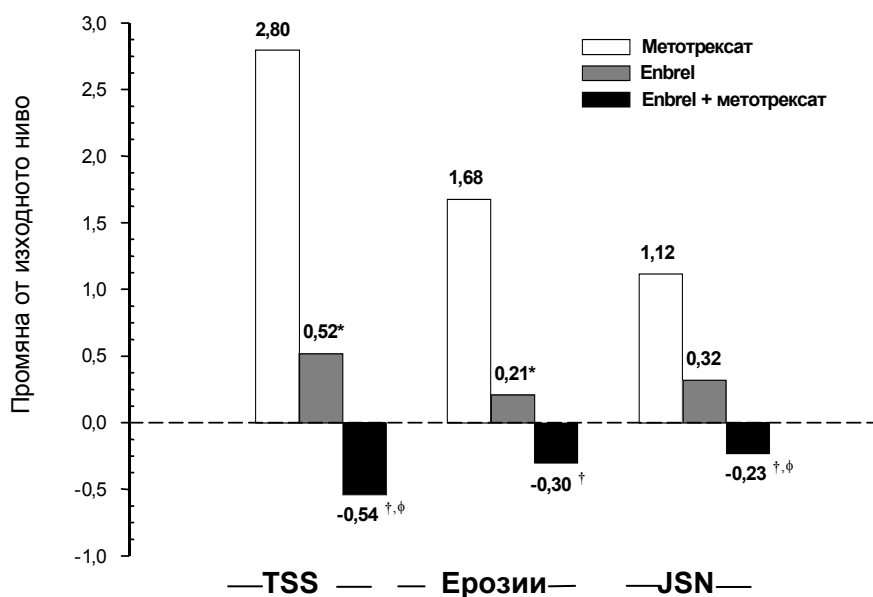
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Радиографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на радиографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

РАДИОГРАФСКА ПРОГРЕСИЯ: СРАВНЕНИЕ НА ENBREL спр. МЕТОТРЕКСАТ спр. ENBREL В КОМБИНАЦИЯ С МЕТОТРЕКСАТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РА С ДАВНОСТ ОТ 6 МЕСЕЦА ДО 20 ГОДИНИ (РЕЗУЛТАТИ НА 12. МЕСЕЦ)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel спр. метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. метотрексат, и ‡ = $p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спр. Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24. месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8. седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост между двете схеми (не са по-лоши една от друга). Единична инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също

плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МЗАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойно-сляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориазисен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ ПРИ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНОТО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор с псориазисен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3. месец	15	59 ^b
6. месец	13	50 ^b
ACR 50		
3. месец	4	38 ^b
6. месец	4	37 ^b
ACR 70		
3. месец	0	11 ^b
6. месец	1	9 ^c
PsARC		
3. месец	31	72 ^b
6. месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично
b: $p < 0,001$, Enbrel спр. плацебо
c: $p < 0,01$, Enbrel спр. плацебо

Сред пациентите с псориазисен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни с и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориазисен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориазисен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Радиографските изменения са оценени в проучването на псориазисен артрит. Радиографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в Таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12. месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху радиографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

СРЕДНОГОДИШНА (SE) ПРОМЯНА ОТ ИЗХОДНОТО НИВО В ОБЩИЯ СКОР TOTAL SHARP SCORE

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка.

a. p = 0,0001.

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойно-слепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема за дозиране с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на дозиране веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойно-слепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70 годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Пациентите, получаващи МЗАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ ПРИ ЕДНО ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРАНО ПРОУЧВАНЕ		
Отговор на анкилозираща спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спр. плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спр. плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спр. 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне всеки от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойно-слепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24. седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12. седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24. седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСОРИАЗИС ПРИ ПРОУЧВАНИЯ 2, 3 И 4

Отговор (%)	-----Проучване 2-----					-----Проучване 3-----			-----Проучване 4-----		
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC			
		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период за оттегляне на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24. седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI \geq 150% от изходния)

и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24. седмица). По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12. седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36. седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12. и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се дава без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви характеристики на заболявания в изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на дозата (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо.

След 12-седмичния период на двойно-сляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойно-слепия период.

По време на период на рандомизирано оттегляне значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора)

в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължение до 12 месеца, кумулативните количества на антителата срещу етанерцепт са приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 3% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно продължително проучване на псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез ELISA метод, който може да открива реагиращите с ELISA продукти на деградация, както и изходното съединение.

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично дозиране се очаква равновесните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и областта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма очевидна сатурация на клирънса за дозовия обхват.

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Показано бе, че профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние, т.е. C_{max} (2,4 mg/l спр. 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l спр. 1,4 mg/l) и парциална AUC (297 mgh/l спр. 316 mgh/l), са съпоставими при РА пациентите, лекувани съответно с 50 mg етанерцепт веднъж седмично (n=21) и 25 mg етанерцепт два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с единична доза и два вида лечение при здрави доброволци етанерцепт, прилаган като единична инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременни инжекции от по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречно и чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката. Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Метотрексат няма ефект върху фармакокинетиката на етанерцепт. Не е изследван ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на метотрексат при хора.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65 годишна възраст.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за канцерогенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след единична подкожна доза от 2000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при дългоопашати макаци след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчваната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена писалка (MYCLIC), съдържаща предварително напълнена спринцовка с Enbrel. Спринцовката вътре в писалката е направена от безцветно тип I стъкло с игла номер 27 от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа суха естествена гума (производна на латекс). Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени писалки с Enbrel и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране предварително напълнената писалка с Enbrel за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената писалка се остави да достигне стайна температура. Когато погледнете в прозорчето за наблюдение, разтворът трябва да е бистър и безцветен или бледо жълт и практически без видими частици.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на Enbrel”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/000
EU/1/99/126/000
EU/1/99/126/000

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 3 февруари 2000 г.
Дата на последното подновяване: 3 февруари 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологичното активно вещество

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Германия

Amgen Rhode Island (ARI)
40 Technology Way
West Greenwich, Rhode Island 02817
САЩ

Wyeth Medica Ireland
Wyeth BioPharma Campus at Grange Castle
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба ще подава PSUR ежегодно през м. април.

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури съществуването и функционирането на системата за лекарствена безопасност, описана във версия 2.1, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, преди продуктът да бъде пуснат на пазара и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши посочените подробно в Плана за лекарствена безопасност проучвания и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, съгласно версия 1.3 (от дата 19 март 2009 г.) на Плана за управление на риска (ПУР), представен в модул

1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР за Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от ЕМЕА

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
8 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Разтворът обаче може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Enbrel 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
1 ml вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/001

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
4 флакона с прах
8 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Разтворът обаче може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Ще ви бъдат необходими също 1 ml вода за инжекции и спринцовка, за да приложите Enbrel.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптери за флакон
8 тампона, напоени със спирт

8 флакони с прах
8 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
8 инжекционни игли от неръждаема стомана
8 адаптери за флакон
16 тампона, напоени със спирт

24 флакони с прах
24 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
24 инжекционни игли от неръждаема стомана
24 адаптери за флакон
48 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Разтворът обаче може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/003 4 флакона
EU/1/99/126/004 8 флакона
EU/1/99/126/005 24 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
1 ml вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/006-008 (само за флакон от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор

2 флакона с прах
4 тампона, напоени със спирт

4 флакона с прах
8 тампона, напоени със спирт

12 флакона с прах
24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Разтворът обаче може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/006 - 2 флакона
EU/1/99/126/007 - 4 флакона
EU/1/99/126/008 - 12 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Ще ви бъдат необходими също 1 ml вода за инжекции и спринцовка, за да приложите Enbrel.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/006-008 (само за флакон от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/006-008 (само за флакон от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/009-011 (удобна опаковка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

2 флакона с прах
2 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
2 инжекционни игли от неръждаема стомана
2 адаптери за флакон
4 тампони, напоени със спирт

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптери за флакон
8 тампона, напоени със спирт

12 флакона с прах
12 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
12 инжекционни игли от неръждаема стомана
12 адаптери за флакон
24 тампони, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Разтворът обаче може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/009 – 2 флакона
EU/1/99/126/010 – 4 флакона
EU/1/99/126/011 – 12 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/009-011 (удобна опаковка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/009-011 (удобна опаковка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
1 ml вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/009-011 (удобна опаковка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/012 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон Enbrel съдържа по 25 mg етанерцепт.
След като се разтвори, разтворът съдържа 25 mg/ml етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.
Разтворител: Вода за инжекции и бензилов алкохол (вж. листовката за повече информация).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

- 4 флакона с прах
- 4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
- 8 празни спринцовки
- 20 инжекционни игли от неръждаема стомана
- 24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg/ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/012 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/012 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
1 ml бактериостатична вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/012 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/013-015 (Предварително
напълнена спринцовка от 25 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка предварително напълнена спринцовка Enbrel съдържа по 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:

Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки
8 тампона, напоени със спирт

8 предварително напълнени спринцовки
16 тампона, напоени със спирт

24 предварително напълнени спринцовки
48 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

Съвет за инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след
изваждане на продукта от хладилника).

Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/013-015 (Предварително напълнена спринцовка от 25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА – EU/1/99/126/013-015 (Предварително напълнена спринцовка от 25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/016-018 (Предварително
напълнена спринцовка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка предварително напълнена спринцовка Enbrel съдържа по 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев
дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки
4 тампони, напоени със спирт

4 предварително напълнени спринцовки
8 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени спринцовки
24 тампони, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

Съвет за инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след
изваждане на продукта от хладилника).
Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/016-018 (Предварително напълнена спринцовка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА – EU/1/99/126/016-018
(Предварително напълнена спринцовка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/000 (Предварително
напълнена писалка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка предварително напълнена писалка Enbrel съдържа по 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев
дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC)

2 предварително напълнени писалки MYCLIC

4 тампони, напоени със спирт

4 предварително напълнени писалки MYCLIC

8 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени писалки MYCLIC

24 тампони, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Съвет за инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след
изваждане на продукта от хладилника).

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: ММ/ГГГГ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Wyeth Europa Ltd.,
Huntercombe Lane South,
Taplow, Maidenhead,
Berkshire,
SL6 0PH, Великобритания.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/000

EU/1/99/126/000

EU/1/99/126/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №: XXXX

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Enbrel 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА КОРИТЕ – EU/1/99/126/000 (Предварително напълнена писалка от 50 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wyeth Europa Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: MM/TTTT

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. ДРУГО

Предварително напълнена писалка MYCLIC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА – EU/1/99/126/000
(Предварително напълнена писалка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: ММ/ГГГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: XXXX

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

Предварително напълнена писалка MYCLIC

Сигнална карта на пациента, лекуван с Enbrel

Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, преди да Ви бъде даден Enbrel и по време на лечението с Enbrel. Ако не разбирате тази информация, моля, помолете Вашия лекар да Ви я обясни.

Показвайте тази карта на всеки лекар, ангажиран с Вашето лечение.
Вижте Листовката на Enbrel за повече информация.

Инфекции

Enbrel може да повиши риска от получаване на инфекции, които може да са сериозни.

Не трябва да употребявате Enbrel, ако имате инфекция. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.

Ако развиете симптоми, предполагащи наличие на инфекция, като температура, продължителна кашлица, загуба на тегло или отпуснатост, незабавно потърсете медицинска помощ.

Трябва да бъдете изследвани за туберкулоза (ТВ). Помолете Вашия лекар да запише датите и резултатите от последния Ви скрининг за ТВ по-долу:

Тест: _____

Тест: _____

Дата: _____

Дата: _____

Резултати: _____

Резултати: _____

Помолете Вашия лекар да изброи другите Ви лекарства, които могат да повишат риска от инфекция.

Конгестивна сърдечна недостатъчност

Ако имате застойна сърдечна недостатъчност и смятате, че симптомите Ви (напр. задъхване или подуване на стъпалата) се влошават, потърсете незабавно медицинска помощ.

Друга информация (моля, попълнете)

Име на пациента: _____

Име на лекаря: _____

Телефон на лекаря: _____

Носете тази карта със себе си в продължение на 2 месеца след приемане на последната доза Enbrel, тъй като странични реакции могат да се появят и след последната доза Enbrel.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориазисен артрит**, тежък **анкилозираш спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориазисен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- ювенилен идиопатичен полиартрит (вид ювенилен артрит, който засяга много стави) при пациенти на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) метотрексат.
- тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии или други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предприеме Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално живото-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Покритието на иглата е направено от латекс (суха естествена гума). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с покритието на иглата, или този, на когото ще се дава Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако пациентката забременее, трябва да се консултира с лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За ювенилен идиопатичен полиартрит при пациенти на възраст от 4 години препоръчаната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 25 mg) и трябва да се дава два пъти седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготви и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.

- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести** : Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести**: алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести**: сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки**: сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки**: неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота**: прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте Enbrel, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 4 флакона с единични дози, 4 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции и 8 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

<u>Притежател на разрешението за употреба:</u>	<u>Производител:</u>
Wyeth Europa Ltd.	Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South	New Lane
Taplow, Maidenhead	Havant
Berkshire, SL6 0PH	Hampshire, PO9 2NG
Великобритания	Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подобна информация за това лекарство е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. **Въведение**
- b. **Подготовка за инжекция**
- c. **Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране чрез „форма за приготвяне на дозата” (отдолу на кората с дозата)**
- d. **Прибавяне на разтворител**
- e. **Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона**
- f. **Избор на инжекционно място**
- g. **Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel**
- h. **Изхвърляне на материалите**

a. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Осигурена е “форма за приготвяне на дозата” (специален калъп отдолу на кората с дозите), за да Ви помогне за подравняване на флакона и спринцовката с разтворителя. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я приготвите и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

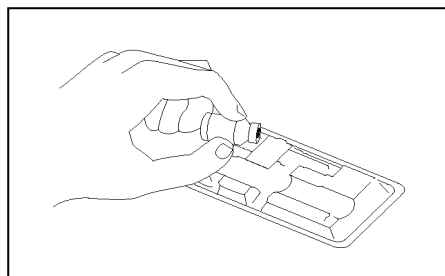
b. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Кората с дозата трябва да съдържа следните неща, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте кората с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.
 - флакон Enbrel*
 - предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)*
 - бутало за спринцовка*
 - 2 тампона, напоени със спирт*
 - форма за приготвяне на дозата (отдолу на кората с дозата)*
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране чрез „форма за приготвяне на дозата” (отдолу на кората с дозата)

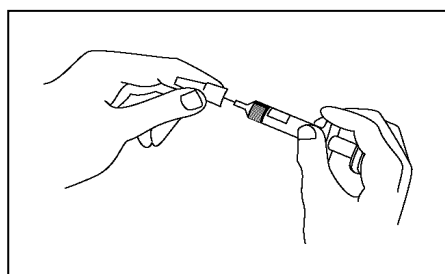
- Отстранете съдържанието на кората и я обърнете обратно. Отдолу на кората се намира ”форма за приготвяне на дозата”. Тя е създадена специално, за да се държат флаконът и спринцовката на място, докато се приготвя разтворът Enbrel.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.
- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце.
- Натиснете флакона Enbrel в пространството вдясно от знака \wedge във формата за приготвяне на дозата; така сивата запушалка ще бъде ориентирана към центъра на кората (вижте Диаграма 1).

Диаграма 1.



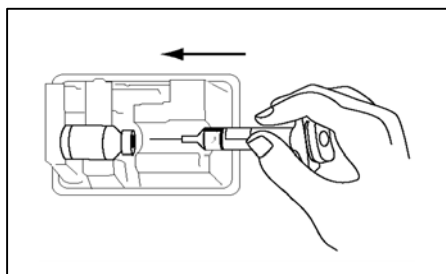
- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 2). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 2.

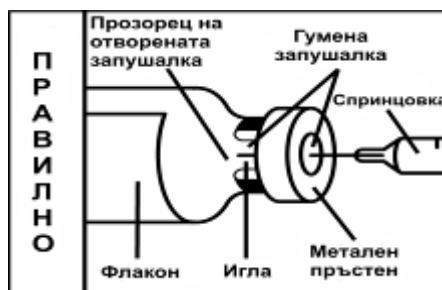


Обърнете флакона, така че прозорчето на запушалката да е нагоре и да е видимо. С насочена към флакона игла подравнете знака за “0,5 ml” на спринцовката с ръба на формата за приготвяне на дозата. Придържайте спринцовката и иглата хоризонтално, така че иглата да не докосва кората. Плъзнете спринцовката във формата за приготвяне на дозата, докато иглата премине през централния пръстен на сивата запушалка на флакона (вижте Диаграма 3). Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно “пукване”, когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката (вижте Диаграма 4). Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво “пукване”. Не вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното прибавяне на разтворителя във флакона (вижте Диаграма 5).

Диаграма 3.



Диаграма 4.

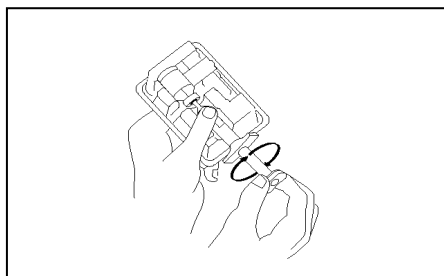


Диаграма 5.



- Плъзнете буталото в спринцовката.
- Завъртете буталото по посока на часовниковата стрелка, докато усетите леко съпротивление (вижте Диаграма 6).

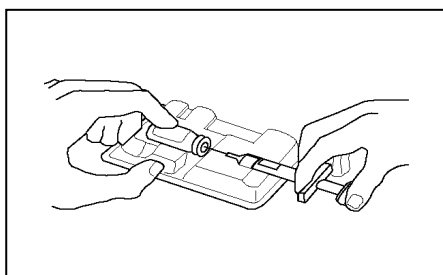
Диаграма 6.



d. Прибавяне на разтворител

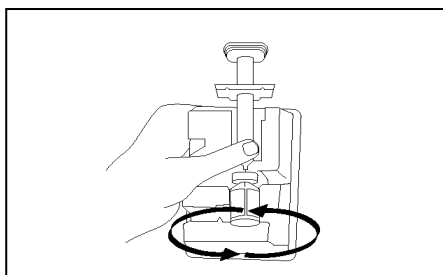
- Натиснете буталото навътре **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 7).

Диаграма 7.



- Оставете спринцовката на място. Внимателно завъртете формата за приготвяне на дозата няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 8). **НЕ** разклащайте формата за приготвяне на дозата. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друга кора с доза.

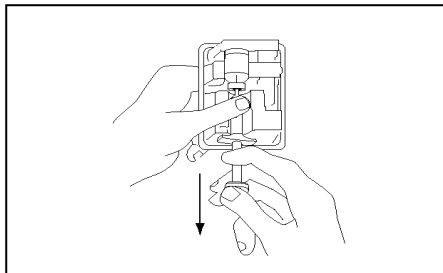
Диаграма 8.



e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

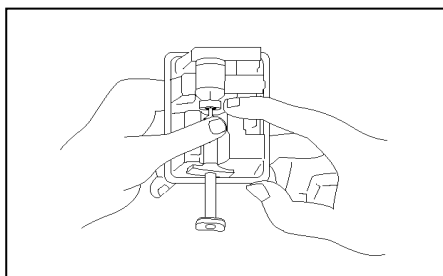
- Докато иглата все още е във флакона, задръжте формата за приготвяне на дозата с флакона в обърнато положение на нивото на очите. Бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 9). Със спадането на нивото на течността във флакона може да се наложи да изтеглите частично иглата, за да може върхът ѝ да остане в течността. За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете.

Диаграма 9.



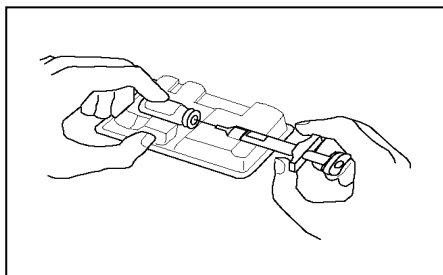
- Докато иглата все още е вкарана във флакона, проверете дали в спринцовката няма въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да могат мехурчетата да се издигнат до върха на спринцовката, близо до иглата (вижте Диаграма 10). Бавно натиснете буталото, за да изгоните мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако докато правите това случайно избутате обратно течност във флакона, бавно изтеглете буталото, за да изтеглите течността обратно в спринцовката.

Диаграма 10.



- Плъзнете спринцовката навън от формата за приготвяне на дозата. Отново не докосвайте иглата и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 11).

Диаграма 11.

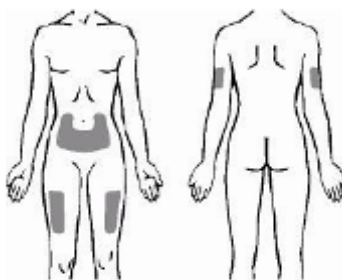


(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

f. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 12). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 12.

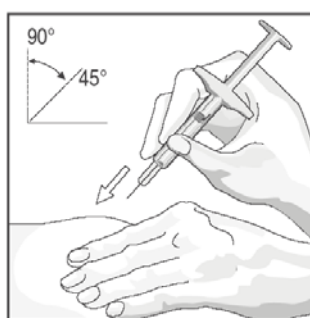


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии”).

g. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

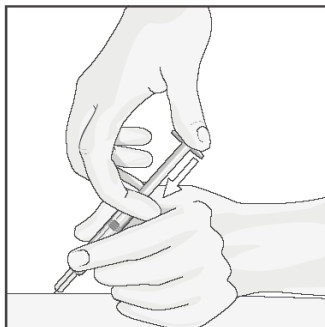
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 13). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 13



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 14).

Диаграма 14.



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. НЕ разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

h. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **Никога** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориазисен артрит**, тежък **анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориазисен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- ювенилен идиопатичен полиартрит (вид ювенилен артрит, който засяга много стави) при пациенти на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) метотрексат.
- тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии и други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предприеме Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално живото-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако пациентката забременее, трябва да се консултира с лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозиране за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозиране за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозиране за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За ювенилен идиопатичен полиартрит при пациенти на възраст от 4 години препоръчаната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 25 mg) и трябва да се дава два пъти седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте Enbrel, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg се предлага като бял прах за инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 4 флакона с единични дози и 8 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
AEBE
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

България/Eesti/Latvija/**Lietuva/Österreich/****România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Тел/Тälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. Въведение
- b. Подготовка за инжекция
- c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране
- d. Прибавяне на вода за инжекции
- e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона
- f. Избор на инжекционно място
- g. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel
- h. Изхвърляне на материалите

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

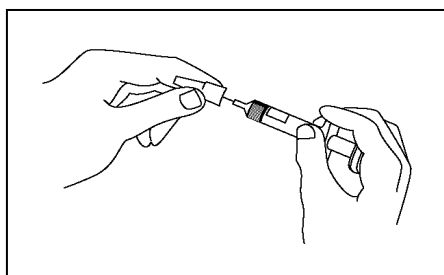
б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Извадете флакона с Enbrel от хладилника и го поставете върху равна повърхност.
- Ще Ви бъдат необходими също следните неща:
 - Стерилна спринцовка и игла(и) номер 25 x 16 mm или подобна
 - Флакон или ампула с вода за инжекции
 - 2 тампона, напоени със спирт
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона с Enbrel, така и върху водата за инжекции. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

с. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.
- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце.
- Проверете дали на спринцовката Ви има игла. Ако не сте сигурни как да поставите игла, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 1). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

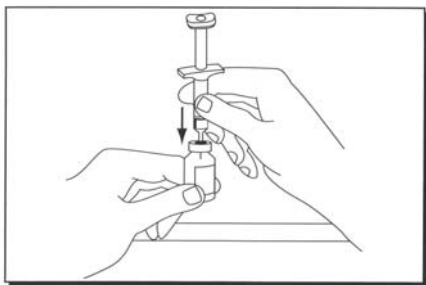
Диаграма 1.



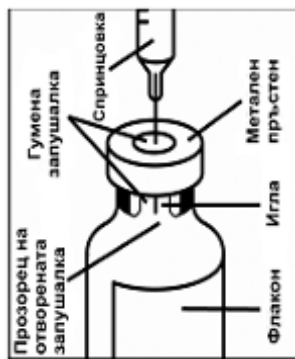
- Проверете дали в спринцовката Ви има 1 ml вода за инжекции.
- Ако не сте сигурни как да напълните Вашата спринцовка, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Уверете се, че в спринцовката Ви няма никакви въздушни мехурчета.
- Като държите флакона Enbrel изправен върху равна повърхност, например маса, вкарайте иглата на спринцовката право надолу през централния пръстен на сивата запушалка на флакона (вижте Диаграма 2). Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно "пукване", когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката (вижте Диаграма 3). Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво "пукване". Не

вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното прибавяне на разтворителя във флакона (вижте Диаграма 4).

Диаграма 2.

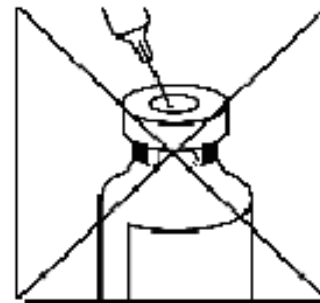


Диаграма 3.



ПРАВИЛНО

Диаграма 4.

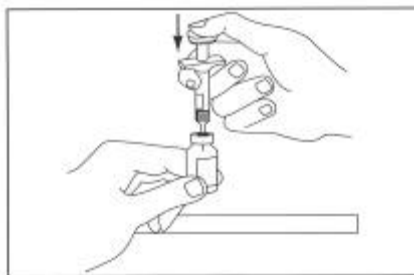


НЕПРАВИЛНО

d. Прибавяне на вода за инжекции

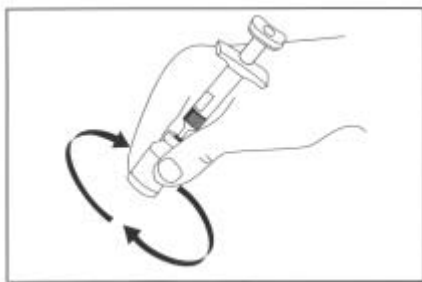
- Натиснете буталото навътре **МНОГО БАВНО**, докато цялото количество вода за инжекции е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5.



- Оставете спринцовката на място. Внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 6). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с нов флакон Enbrel, вода за инжекции, спринцовка, игла и тампони.

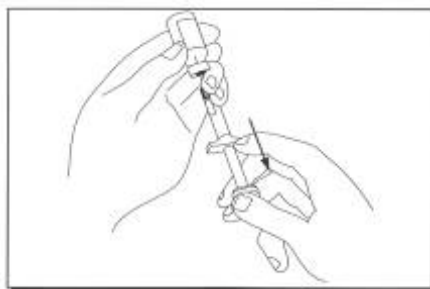
Диаграма 6.



е. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

- Докато иглата все още е във флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 7). Със спадането на нивото на течността във флакона може да се наложи да изтеглите частично иглата, за да може върхът ѝ да остане в течността. За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете.

Диаграма 7.



- Докато иглата все още е вкарана във флакона, проверете дали в спринцовката няма въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да могат мехурчетата да се издигнат до върха на спринцовката, близо до иглата (вижте Диаграма 8). Бавно натиснете буталото, за да изгоните мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако докато правите това, случайно избутате обратно течност във флакона, бавно изтеглете буталото, за да изтеглите течността обратно в спринцовката.

Диаграма 8.



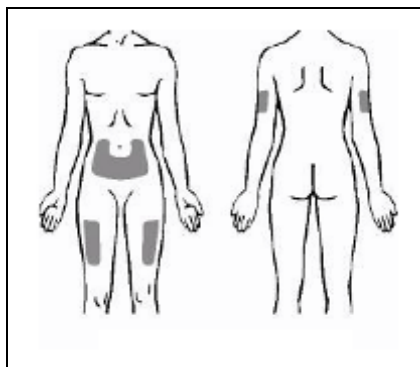
- Изтеглете иглата изцяло от флакона. Отново не докосвайте иглата и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

f. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 9). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 9.

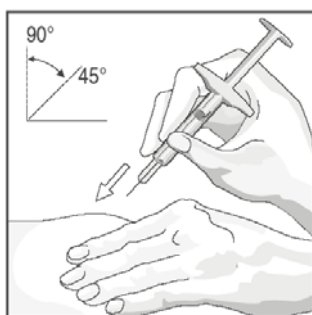


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии”).

g. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

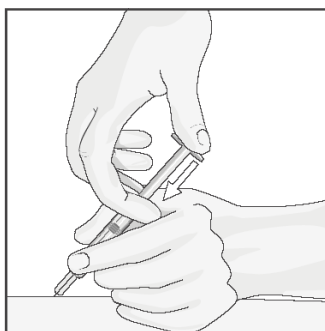
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 10). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 10.



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 11).

Диаграма 11



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
 - Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. НЕ разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.
- h. Изхвърляне на материалите**
- Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **Никога** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит**, тежък **анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- ювенилен идиопатичен полиартрит (вид ювенилен артрит, който засяга много стави) при пациенти на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) метотрексат.
- тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии или други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално живото-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако пациентката забременее, трябва да се консултира с лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозиране за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозиране за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозиране за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За ювенилен идиопатичен полиартрит при пациенти на възраст от 4 години препоръчаната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 25 mg) и трябва да се дава два пъти седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 флакона с единични дози, 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптери за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika
Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland
Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
AEBE
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

България/Eesti/Latvija/**Lietuva/Österreich/****România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. Въведение
- b. Подготовка за инжекция
- c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране
- d. Прибавяне на разтворител
- e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона
- f. Поставяне на иглата върху спринцовката
- g. Избор на инжекционно място
- h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel
- i. Изхвърляне на материалите

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Кората с дозата трябва да съдържа следните неща, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте кората с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.
 - 1 флакон *Enbrel*
 - 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)
 - 1 игла
 - 1 адаптер за флакон
 - 2 тампона, напоени със спирт
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

с. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

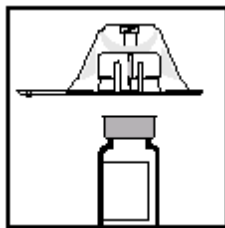
- Отстранете съдържанието на кората.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel (вижте Диаграма 1). **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.

Диаграма 1.

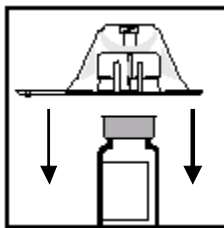


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакон.
- Поставете адаптера на флакон върху флакона с Enbrel, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с центъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте Диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете **СИЛНО ПРАВО НАДОЛУ** пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУЕТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте Диаграма 3). **НЕ** натискайте адаптера надолу под ъгъл (вижте Диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2.

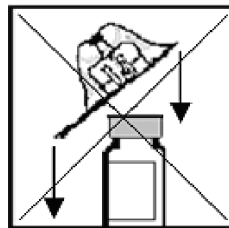


Диаграма 3.



ПРАВИЛНО

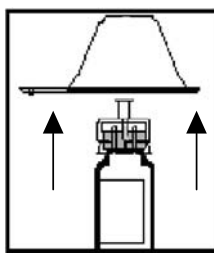
Диаграма 4.



НЕПРАВИЛНО

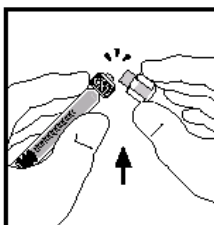
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5.



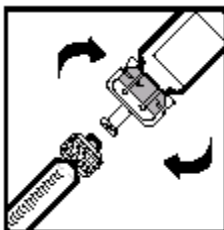
- Отстранете предпазното покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6.



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията е вече нарушена. Започнете отново с друга кора с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртите в посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте Диаграма 7).

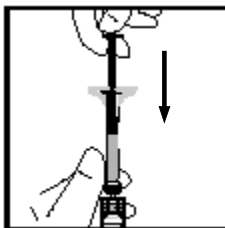
Диаграма 7.



d. Прибавяне на разтворител

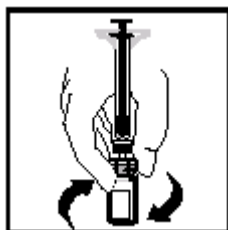
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 8).
- След като разтворителят се прибави към дозата Enbrel, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на въздушното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8.



- Докато спринцовка все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друга кора с доза.

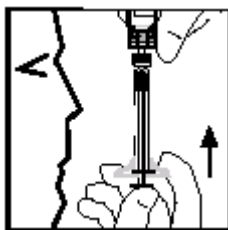
Диаграма 9.



e. Изтегляне на развора Enbrel от флакона

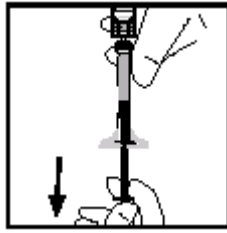
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Изгласкайте буталото докрай в спринцовката (вижте Диаграма 10).

Диаграма 10.



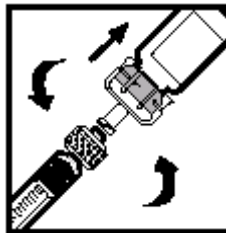
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 11). За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете. След като изтеглите дозата Enbrel от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11.



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка (вижте Диаграма 12).

Диаграма 12.



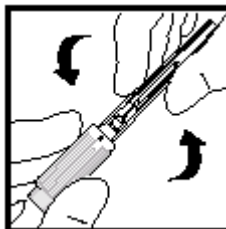
- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате буталото.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

f. Поставяне на иглата върху спринцовката

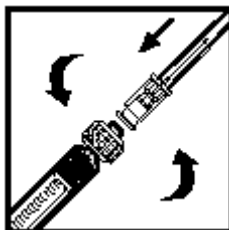
- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 13).

Диаграма 13.



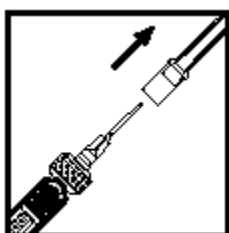
- След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте Диаграма 14).

Диаграма 14.



- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15.



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичкият въздух излезе (вижте Диаграма 16).

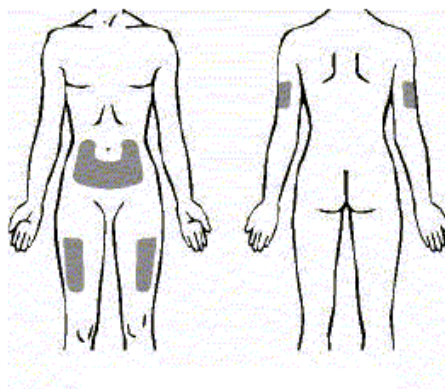
Диаграма 16.



g. Избор на инжекционно място

Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17.

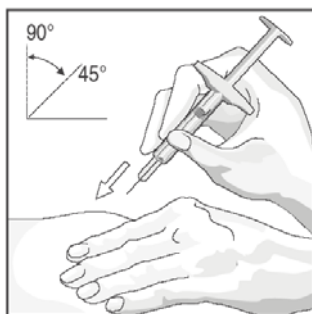


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазисни лезии“).

h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

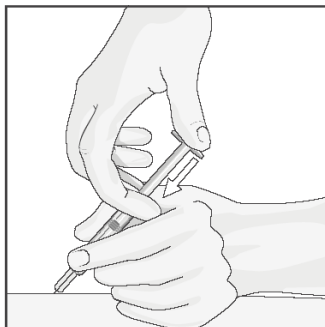
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18.



Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 19).

Диаграма 19.



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

i. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 50 mg прах за инжекционен разтвор Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориаичен артрит, тежък анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориаичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии или други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към

съществуване на потенциално живото-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.

- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Приемане на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на Enbrel от 50 mg. Разфасовка на Enbrel от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg (или по-малко).

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на

обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някои нежелани реакции или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000

- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 50 mg съдържа 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 50 mg се предлага като бял прах за инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 флакона с единични дози, и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika
Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland
Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark
Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika
Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Тел/Тālр: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. Въведение**
- b. Подготовка за инжекция**
- c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране**
- d. Прибавяне на вода за инжекции**
- e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона**
- f. Избор на инжекционно място**
- g. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel**
- h. Изхвърляне на материалите**

a. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

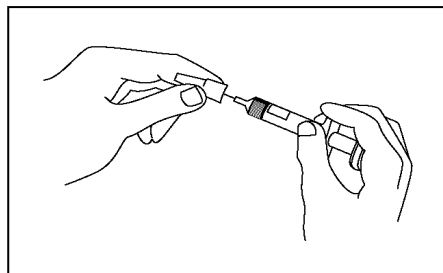
в. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Извадете флакона с Enbrel от хладилника и го поставете върху равна повърхност.
- Ще Ви бъдат необходими също следните неща:
 - Стерилна спринцовка и игла(и) номер 25 x 16 mm или подобна
 - Флакон или ампула с вода за инжекции
 - 2 тампона, напоени със спирт
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона с Enbrel, така и върху водата за инжекции. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

с. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

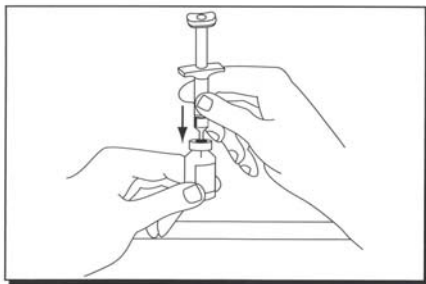
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.
- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце.
- Проверете дали на спринцовката Ви има игла. Ако не сте сигурни как да поставите игла, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 1). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 1.

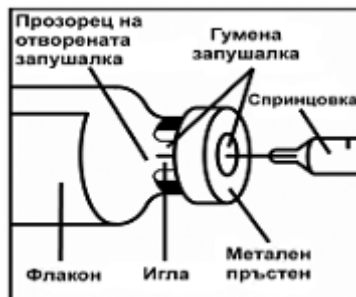


- Проверете дали в спринцовката Ви има 1 ml вода за инжекции.
- Ако не сте сигурни как да напълните Вашата спринцовка, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Уверете се, че в спринцовката Ви няма никакви въздушни мехурчета.
- Като държите флакона Enbrel изправен върху равна повърхност, например маса, вкарвайте иглата на спринцовката право надолу през централния пръстен на сивата запушалка на флакона (вижте Диаграма 2). Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно "пукване", когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката (вижте Диаграма 3). Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво "пукване". Не вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното прибавяне на разтворителя във флакона (вижте Диаграма 4).

Диаграма 2.

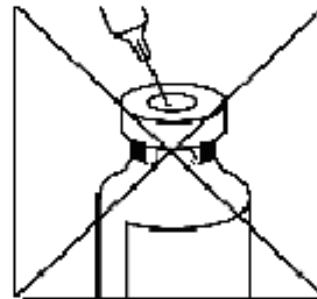


Диаграма 3.



ПРАВИЛНО

Диаграма 4.

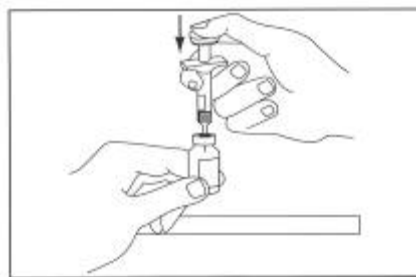


НЕПРАВИЛНО

d. Прибавяне на вода за инжекции

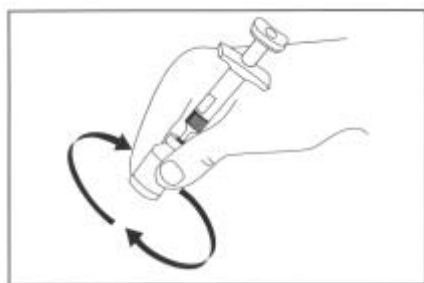
- Натиснете буталото навътре **МНОГО БАВНО**, докато цялото количество вода за инжекции е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5.



- Оставете спринцовката на място. Внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 6). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с нов флакон Enbrel, вода за инжекции, спринцовка, игла и тампони.

Диаграма 6.

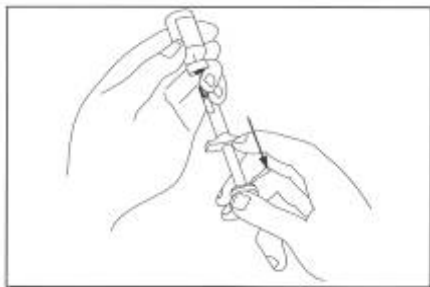


e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

- Докато иглата все още е във флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 7). Със спадането на нивото на течността във флакона може да се

наложи да изтеглите частично иглата, за да може върхът ѝ да остане в течността. Изтеглете целия обем.

Диаграма 7.



- Докато иглата все още е вкарана във флакона, проверете дали в спринцовката няма въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да могат мехурчетата да се издигнат до върха на спринцовката, близо до иглата (вижте Диаграма 8). Бавно натиснете буталото, за да изгоните мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако докато правите това, случайно избутате обратно течност във флакона, бавно изтеглете буталото, за да изтеглите течността обратно в спринцовката.

Диаграма 8.



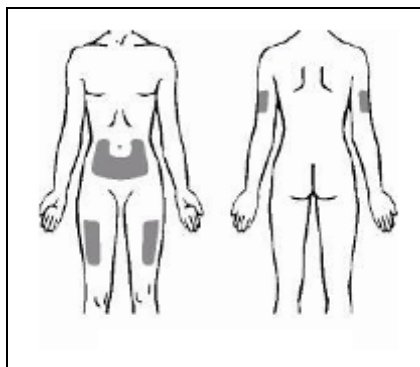
- Изтеглете иглата изцяло от флакона. Отново не докосвайте иглата и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

f. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 9). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 9.

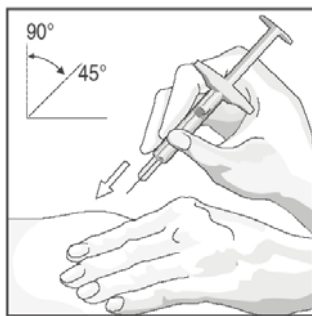


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориаитични лезии”).

g. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

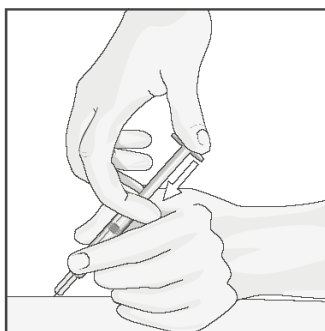
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 10). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас. Внимавайте да не забравите иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 10.



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 11).

Диаграма 11



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
 - Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.
- h. Изхвърляне на материалите**
- Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **Никога** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 50 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии и други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животно-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или

трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.

- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се получава Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Приемане на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на Enbrel от 50 mg. Разфасовка на Enbrel от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg (или по-малко).

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на

обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000

- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, ако се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Не използвайте, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 50 mg съдържа 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 50 mg се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 флакона с единични дози, 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 2, 4 или 12 игли, 2, 4 или 12 адаптери за флакон и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg

Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. Въведение
- b. Подготовка за инжекция
- c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране
- d. Прибавяне на разтворител
- e. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона
- f. Поставяне на иглата върху спринцовката
- g. Избор на инжекционно място
- h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel
- i. Изхвърляне на материалите

a. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

b. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Кората с дозата трябва да съдържа следните неща, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте кората с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.
 - 1 флакон Enbrel*
 - 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)*
 - 1 игла*
 - 1 адаптер за флакон*
 - 2 тампона, напоени със спирт*
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

- Отстранете съдържанието на кората.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона (вижте Диаграма 1).

Диаграма 1.

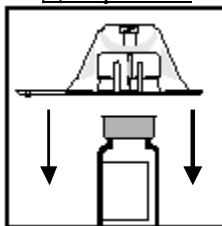


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакон.
- Поставете адаптера на флакон върху флакона с Enbrel, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с центъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте Диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете силно право надолу пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУЕТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте Диаграма 3). **НЕ** натискайте адаптера надолу под ъгъл (вижте Диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2.

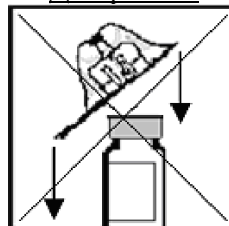


Диаграма 3.



ПРАВИЛНО

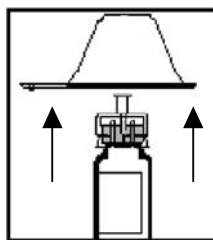
Диаграма 4.



НЕПРАВИЛНО

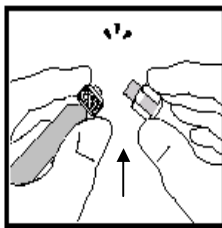
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5.



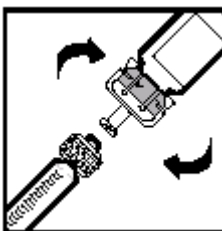
- Отстранете предпазното гумено покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6.



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията е вече нарушена. Започнете отново с друга кора с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртите в посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте Диаграма 7).

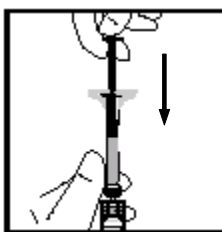
Диаграма 7.



d. Прибавяне на разтворител

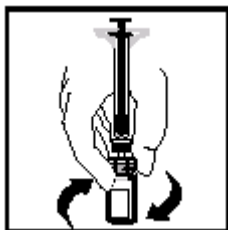
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона (вижте Диаграма 8). Това ще намали запенването (обилните мехурчета).
- След като разтворителят се прибави към дозата Enbrel, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на въздушното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8.



- Докато спринцовка все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пена във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друга кора с доза.

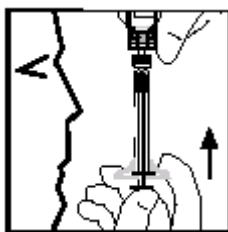
Диаграма 9.



е. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

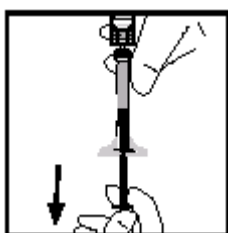
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Изтласкайте буталото докрай в спринцовката (вижте Диаграма 10).

Диаграма 10.



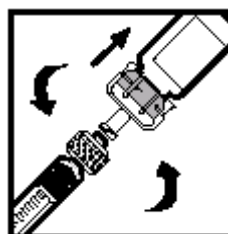
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 11). Изтеглете целия обем. След като изтеглите дозата Enbrel от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11.



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка (вижте Диаграма 12).

Диаграма 12.



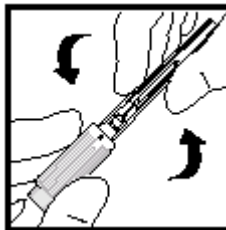
- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате буталото.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

f. **Поставяне на иглата върху спринцовката**

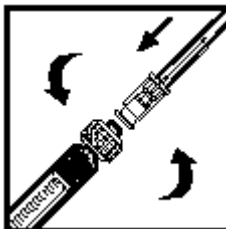
- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 13).

Диаграма 13.



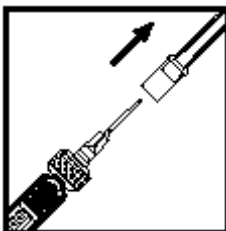
- След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте Диаграма 14).

Диаграма 14.



- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15.



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичкият въздух излезе (вижте Диаграма 16).

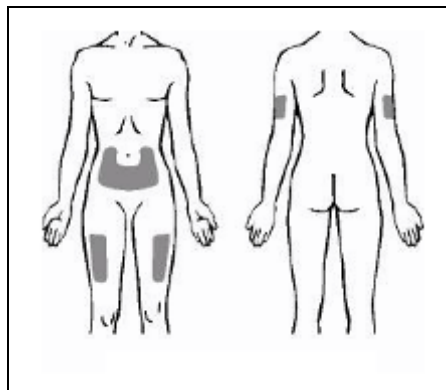
Диаграма 16.



g. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17.

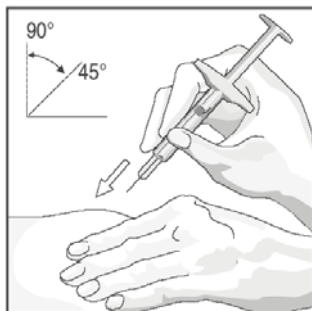


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии“).

h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

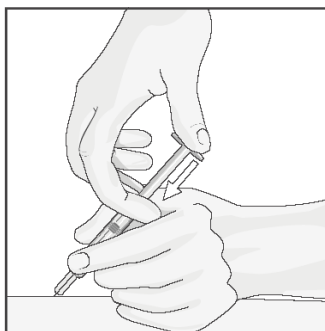
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18.



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 19).

Диаграма 19.



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

i. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 25 mg/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както на детето, за което се грижите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

- 1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
- 2. Преди да използвате Enbrel**
- 3. Как да използвате Enbrel**
- 4. Възможни нежелани реакции**
- 5. Как да съхранявате Enbrel**
- 6. Допълнителна информация**
- 7. Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано със заболяването на детето, за което се грижите.

Enbrel се предписва за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- ювенилен идиопатичен полиартрит (вид ювенилен артрит, който засяга много стави) при пациенти от 4 години, които са имали недостатъчен отговор (или не могат да приемат) метотрексат.
- тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии или други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако детето, за което се грижите, има грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако детето, за което се грижите, е алергично към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако детето получи алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако детето има или е в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако детето има някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.
- **Новородени:** При недоносени или новородени деца, защото съдържа бензилов алкохол.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако детето развие нова инфекция или ще има някаква голяма хирургична намеса, лекарят може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има анамнеза за повтарящи се инфекции или страда от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако детето развие симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява детето за наличие на инфекции, след като детето прекрати употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако детето някога е имало туберкулоза, или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди детето да започне лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако детето има признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животно-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не

трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с лекаря на детето, преди детето да приема някакви ваксини.

- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако детето е изложено на варицела, докато използва Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Бебета и малки деца:** Enbrel съдържа съставката бензилов алкохол, която може да причини токсични и алергични реакции у кърмачета и деца до 3 годишна възраст. Enbrel не трябва да се дава на недоносени или новородени деца.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако детето приема или наскоро е приемало някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря на детето. Детето не трябва да приема Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако пациентката забременее, трябва да се консултира с лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за някои от съставките на Enbrel

Enbrel съдържа съставката бензилов алкохол, която може да причини токсични и алергични реакции у кърмачета и деца до 3 годишна възраст. Enbrel не трябва да се дава на недоносени или новородени деца.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Определяне на дозата за деца и юноши

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Подходящата доза и честота на дозиране за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За ювенилен идиопатичен полиартрит при пациенти на възраст от 4 години препоръчаната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 25 mg) и трябва да се дава два пъти седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготви и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кои дни от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да дадете Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайните дни. Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не давайте на детето двойна доза (2 дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако детето получи някое от следните оплаквания, не му давайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене или внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.

- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Ако детето получи някой от по-горните симптоми, то може да развива алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, детето може да се нуждае от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите на детето.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите на детето или около устните му.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или заведете детето в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (може да възникнат при по-малко от 1 от 100, но повече от 1 от 1000 пациенти): сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.

- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След приготвяне на разтвора Enbrel той може да се съхранява в изправено положение в хладилник (2°C – 8°C) до максимум 14 дни.

Ако използвате предварително приготвен разтвор Enbrel, който е съхраняван в хладилник, изчакайте 15 до 30 минути, за да позволите съдържащия се във флакона Enbrel да достигне до стайна температура преди употреба. Не затопляйте Enbrel по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).

Пълни указания за съхранение между дозите и повторна употреба на приготвения разтвор са дадени в подточки i и j на точка 7, „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”.

Не използвайте Enbrel, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен или бледо жълт, без никакви бучици, люспички или частици.

Всеки флакон с Enbrel 25 mg/ml трябва да се използва за максимум 2 дози, прилагани на едно и също дете. И двете дози трябва да се употребят в рамките на 14 дни след приготвяне на разтвора Enbrel.

Ако във флакона няма достатъчно разтвор Enbrel за втората доза, изхвърлете флакона и започнете отново с нова кора.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg/ml съдържа 25 mg етанерцепт. След разтваряне разтворът съдържа 25 mg/ml етанерцепт.

Другите съставки са:

Прах: Манитол, захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции и бензилов алкохол.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение. Всяка опаковка съдържа 4 флакона, 4 предварително напълнени спринцовки с разтвор и 8 празни спринцовки, 20 игли и 24 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Wyeth Europa Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska

Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**
Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország
Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige
Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα
Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España
Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland
Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France
Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge
Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

- a. Въведение
- b. Подготовка за инжекция
- c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране
- d. Поставяне на иглата върху спринцовката
- e. Прибавяне на разтворител към праха
- f. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона
- g. Избор на инжекционно място
- h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel
- i. Съхранение на разтвора Enbrel между дозите
- j. Изтегляне на втората доза Enbrel от предварително приготвен флакон
- k. Изхвърляне на материалите

a. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Точната техника на инжектиране и количеството, което трябва да приложите на детето, ще Ви бъдат указани от лекаря на Вашето дете или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите на детето инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с никакво друго лекарство. Вижте точка 5 за указания за съхранение на Enbrel.

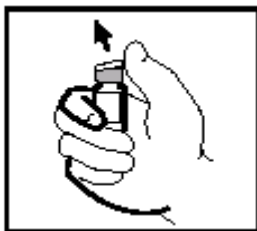
b. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Извадете една кора с доза Enbrel от хладилника. Върнете останалите кори обратно в хладилника.
- Кората с дозата трябва да съдържа всички неща, необходими за една доза. Съдържанието на кората е изброено по-долу. Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.
 - 1 флакон, съдържащ Enbrel на прах*
 - 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител*
 - 2 празни спринцовки*
 - 5 игли*
 - 6 тампона, напоени със спирт*
- Ако някое от изброените по-горе неща липсва, не използвайте кората с доза, а се посъветвайте с Вашия фармацевт.
- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

c. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

- Извадете флакона с Enbrel от кората.
- Отстранете розовата пластмасова капачка от флакона с Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около горната част на флакона (вижте Диаграма 1).

Диаграма 1.

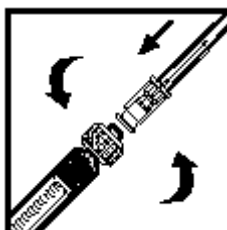


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отвийте капачката от спринцовката, съдържаща разтворителя, като внимавате да не докоснете върха на спринцовката и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност.

d. Поставяне на иглата върху спринцовката

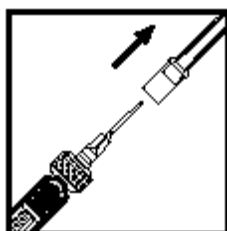
- Извадете една от иглите от кората. Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна. За да отворите пластмасовия контейнер, хванете с една ръка късия широк край. Сложете другата си ръка върху по-дългата страна на контейнера.
- За да отчупите печата, огънете дългия край надолу и след това нагоре, докато се счупи.
- След като печатът се отчупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в дългата страна на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, хванете спринцовката и вкарайте върха на спринцовката в иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като завъртите спринцовката по посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте Диаграма 2).

Диаграма 2.



- Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 3). Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

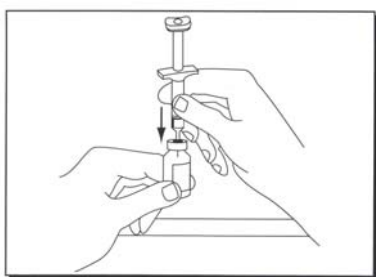
Диаграма 3.



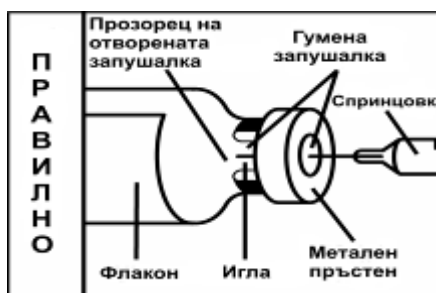
е. Прибавяне на разтворител към праха

- Като държите флакона изправен върху равна повърхност като напр. маса, вкарвайте иглата на спринцовката право надолу през централния пръстен на сивата запушалка на флакона (вижте Диаграма 4). Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно "пукване", когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката (вижте Диаграма 5). Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво "пукване". **НЕ** вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното прибавяне на разтворителя във флакона (вижте Диаграма 6).

Диаграма 4.



Диаграма 5.

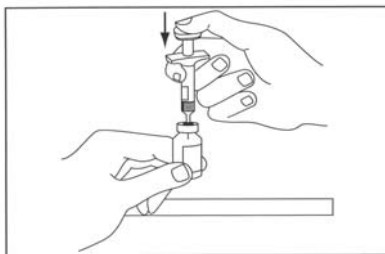


Диаграма 6.



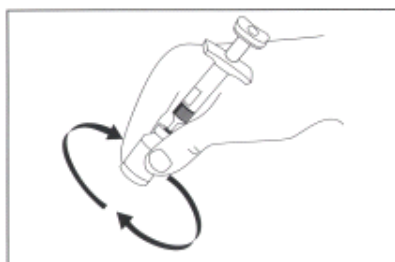
- Натиснете буталото **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 7).

Диаграма 7.



- Отстранете спринцовката за разтвора и иглата от флакона и ги изхвърлете. Внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът. **НЕ** разклащайте флакона (вижте Диаграма 8). Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледо жълт, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друга кора с доза.

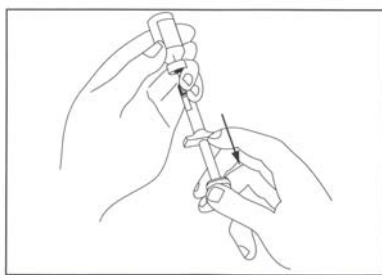
Диаграма 8.



f. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

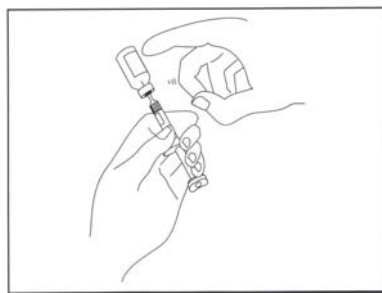
- Лекарят или неговият асистент трябва да са Ви дали указания за точното количество разтвор, което да бъде изтеглено от флакона. Ако лекарят не Ви е дал указания, моля свържете се с него.
- Вземете една от празните спринцовки от кората и отстранете найлоновата обвивка. Внимавайте да не позволите нищо да не се допре до върха на спринцовката.
- Вземете нова игла от кората и я поставете върху празната спринцовка по същия начин, както и със спринцовката с разтворител (вижте **d. Поставяне на иглата върху спринцовката**).
- Като държите флакона Enbrel изправен върху равна повърхност, вкарайте иглата на спринцовката право надолу през централния пръстен на сивата запушалка. Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно "пукване", когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката. Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво "пукване". Не вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното изтегляне на разтвора от флакона.
- Докато иглата все още е във флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 9).

Диаграма 9.



- Със спадането на нивото на течността във флакона може да се наложи да изтеглите частично иглата, за да може върхът ѝ да остане в течността.
- Докато иглата все още е вкарана във флакона, проверете дали в спринцовката няма въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да могат мехурчетата да се издигнат до върха на спринцовката, близо до иглата (вижте Диаграма 10). Бавно натиснете буталото, за да изгоните мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако докато правите това случайно избутате обратно течност във флакона, бавно изтеглете буталото, за да изтеглите течността обратно в спринцовката.

Диаграма 10.



- Леко изтеглете иглата от флакона. Ако видите, че сте изтеглили твърде много разтвор, не вкарвайте отново иглата, след като сте я извадили от флакона. Ако в спринцовката има

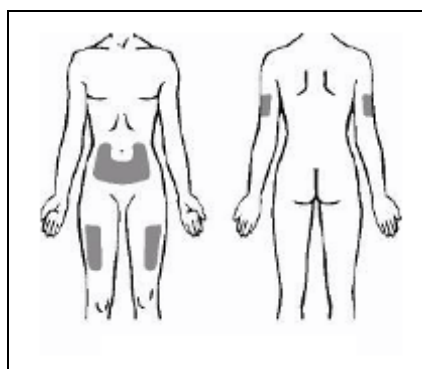
твърде много разтвор, задръжте спринцовката с иглата насочена нагоре на нивото на очите и внимателно избутайте буталото, докато в спринцовката остане точното количество течност. Отстранете и изхвърлете иглата.

- Вземете нова игла от кората и я поставете върху спринцовката по описания по-горе начин. (вижте **d. Поставяне на иглата върху спринцовката**). Тази игла ще използвате за инжектиране на Enbrel.

g. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel при използване на предварително напълнена спринцовка са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 11). Ако детето си поставя инжекцията само, не трябва да използва външната част на мишниците.

Диаграма 11.



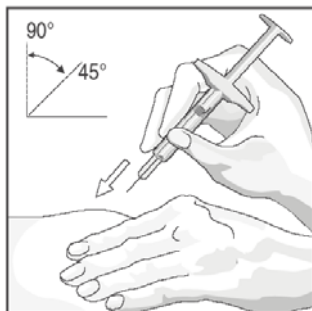
- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако детето има псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазисни лезии”).

h. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.

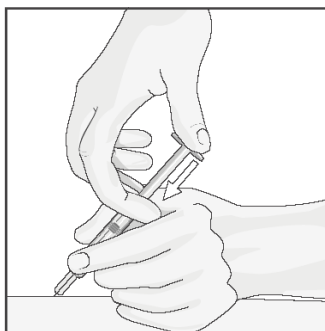
С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 12). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 12.



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 13).

Диаграма 13.



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кръвотечение. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

i. Съхранение на разтвора Enbrel между дозите

- Ако лекарят Ви е казал, че можете да изтеглите две дози от един флакон с Enbrel, Ви трябва да съхраните разтвора в хладилник (2°C – 8°C) между първата и втората доза. Между дозите флаконът трябва да се съхранява в изправено положение в хладилник.
- Всеки флакон с Enbrel 25 mg/ml трябва да се използва за максимум 2 дози, които да се приложат на едно и също дете.

j. Изтегляне на втората доза Enbrel от предварително приготвен флакон

- Извадете разтвора Enbrel от хладилника. Изчакайте 15 до 30 минути, докато Enbrel във флакона достигне стайна температура. Не затопляйте Enbrel по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).
- Използвайте нов напоен със спирт тампон за почистване на сивата запушалка върху флакона с Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- За да пригответе втората доза Enbrel от флакона, започнете с указанията в подточка **f. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона**, като използвате другата празна спринцовка, игли и тампони от кората.

- Ако във флакона няма достатъчно разтвор Enbrel за следващата Ви доза, изхвърлете флакона и започнете отново с друга тава.
- След като изтеглите втората доза Enbrel от флакона, изхвърлете флакона (дори в него да е останало известно количество течност).

к. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **Никога** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- ювенилен идиопатичен полиартрит (вид ювенилен артрит, който засяга много стави) при пациенти на възраст от 4 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) метотрексат.
- тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии или други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предприеме Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално живото-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако пациентката забременее, трябва да се консултира с лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за латекс

Преди да използвате Enbrel, се обърнете към Вашия лекар, ако с него ще работи или той ще бъде прилаган на лице с алергия към латекс, тъй като покритието на иглата в пакета с Enbrel е направено от латекс.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакетен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Това е спринцовка за еднократна употреба за пациенти с тегло над 62,5 kg. За педиатрична употреба се предлагат флакони от 25 mg, от които могат да се прилагат дози под 25 mg. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За ювенилен идиопатичен полиартрит при пациенти на възраст от 4 години препоръчаната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 25 mg) и трябва да се дава два пъти седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.

- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура.** Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Проверете разтвора в спринцовката. Инжектирайте разтвора в спринцовката само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга спринцовка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка от Enbrel 25 mg съдържа 0,5 ml разтвор, осигуряващ 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен или бледо жълт инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

<u>Притежател на разрешението за употреба:</u>	<u>Производител:</u>
Wyeth Europa Ltd.	Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South	New Lane
Taplow, Maidenhead	Havant
Berkshire, SL6 0PH	Hampshire, PO9 2NG
Великобритания	Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000
Fax: +354 540 8001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: +351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: +45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: +39 06 927151
Fax: +39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: +357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: +358 20 7414 870
Fax: +358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Тел/Тāl: +43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: +46 8 470 3200
Fax: +46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: +30 2 10 99 81 600
Φαξ: +30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: +44 845 367 0098
Fax: +44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel: +34 91 334 65 65
Fax: +34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél: +33 1 41 02 70 00
Fax: +33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf: +47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

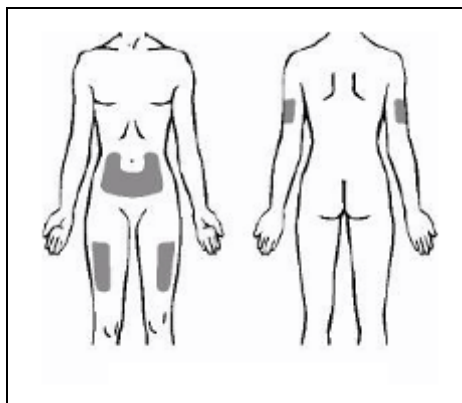
Стъпка 1: Подготовка за инжекция

1. Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
2. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените спринцовки с Enbrel от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Вземете една предварително напълнена спринцовка и един напоен със спирт тампон и ги поставете върху работната повърхност. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка с Enbrel. Върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника. Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате Enbrel. Ако имате някакви въпроси относно съхраняването, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.
3. **Трябва да изчакате 15 до 30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура. НЕ** сваляйте покритието на иглата, докато оставите спринцовката да достигне стайна температура. Не затопляйте Enbrel по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).
4. Съберете допълнителните материали, които ще са Ви необходими за инжекцията. Те включват напоен със спирт тампон и малко памук или марля.
5. Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
6. Проверете разтвора в спринцовката. Инжектирайте разтвора в спринцовката само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга спринцовка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

1. Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel с използване на предварително напълнена спринцовка са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 1). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 1.



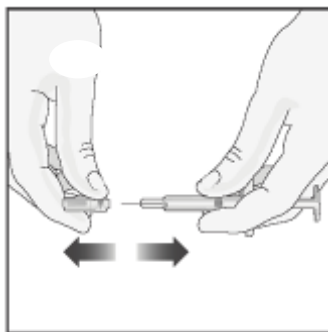
2. За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
3. Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии“).

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

1. Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
2. Вземете предварително напълнената спринцовка от равната работна повърхност. Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката (вижте Диаграма 2). **Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.**

Когато свалите покритието на иглата, на върха на иглата може да забележите капка течност; това е нормално. Не докосвайте иглата и не допускате тя да докосне никаква повърхност. Не докосвайте и не почуквайте буталото. Това може да причини изтичане на течност.

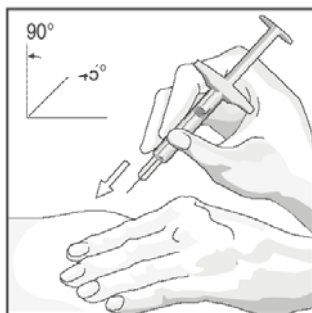
Диаграма 2.



3. След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
4. С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 3). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас

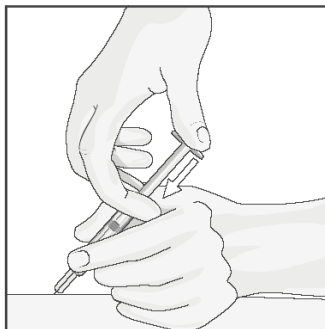
или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 3.



5. Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 4).

Диаграма 4.



6. Когато спринцовката се изпразни, издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали. На инжекционното място може да има леко кървене. Можете да притиснете инжекционното място с малко памук или марля в продължение на 10 секунди. Не търкайте инжекционното място. Ако е необходимо, можете да превържете инжекционното място с бинт.

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **НИКОГА** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Указания за приготвяне и инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечението на тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии и други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животно-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или

трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.

- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за латекс

Преди да използвате Enbrel, се обърнете към Вашия лекар, ако с него ще работи или той ще бъде прилаган на лице с алергия към латекс, тъй като покритието на иглата в пакета с Enbrel е направено от латекс.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на Enbrel от 50 mg. Разфасовка на Enbrel от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозираш спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Това е спринцовка за еднократна употреба за пациенти с тегло 62,5 kg или повече. Предлагат се флакони от по 25 mg за педиатрично приложение, от които могат да се прилагат дози по-малки от 25 mg. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100
- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000

- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура.** Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Проверете разтвора в спринцовката. Инжектирайте разтвора в спринцовката само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга спринцовка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,0 ml разтвор, осигуряващ 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен или бледо жълт инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

<u>Притежател на разрешението за употреба:</u>	<u>Производител:</u>
Wyeth Europa Ltd.	Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South	New Lane
Taplow, Maidenhead	Havant
Berkshire, SL6 0PH	Hampshire, PO9 2NG
Великобритания	Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika
Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland
Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal
Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: + 351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark
Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia
Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika
Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

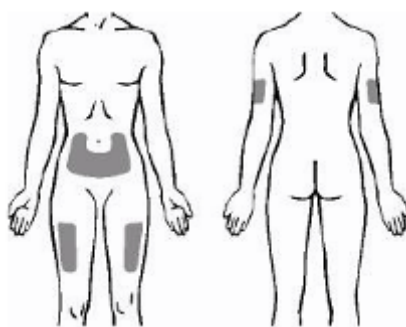
Стъпка 1: Подготовка за инжекция

1. Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
2. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените спринцовки с Enbrel от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Вземете една предварително напълнена спринцовка и един напоен със спирт тампон и ги поставете върху Вашата работна повърхност. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка с Enbrel. Върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника. Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате Enbrel. Ако имате някакви въпроси относно съхраняването, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.
3. **Трябва да изчакате 15 до 30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура. НЕ сваляйте покритието на иглата, докато оставите спринцовката да достигне стайна температура. Не затопляйте Enbrel по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).**
4. Съберете допълнителните материали, които ще са Ви необходими за инжекцията. Те включват напоен със спирт тампон и малко памук или марля.
5. Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
6. Проверете разтвора в спринцовката. Инжектирайте разтвора в спринцовката само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга спринцовка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

1. Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel с използване на предварително напълнена спринцовка са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 1). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 1.



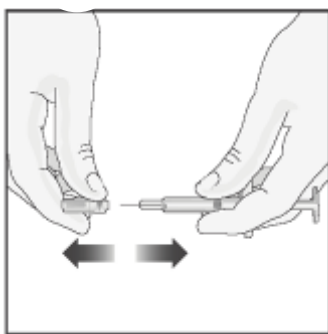
2. За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
3. Ако Вие имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии”).

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

1. Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
2. Вземете предварително напълнената спринцовка от равната работна повърхност. Отстранете покритието на иглата, като го издърпате решително от спринцовката (вижте Диаграма 2). **Внимавайте да не огъвате или усуквате покритието, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.**

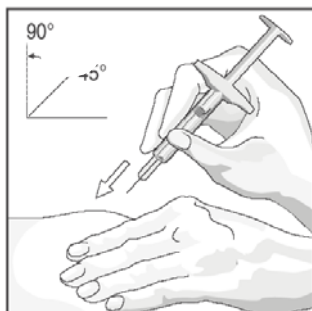
Когато свалите покритието на иглата, на върха на иглата може да забележите капка течност; това е нормално. Не докосвайте иглата и не допускайте тя да докосне никаква повърхност. Не докосвайте и не почуквайте буталото. Това може да причини изтичане на течност.

Диаграма 2.



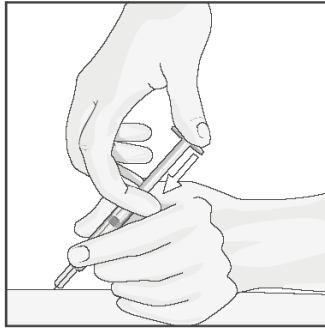
3. След като почистената област от кожата изсъхне, хванете я и я придържайте здраво с една ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
4. С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 3). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 3.



5. Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 4).

Диаграма 4.



6. Когато спринцовката се изпразни, издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали. На инжекционното място може да има леко кървене. Можете да притиснете инжекционното място с малко памук или марля в продължение на 10 секунди. Не търкайте инжекционното място. Ако е необходимо, можете да превържете инжекционното място с бинт.

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **НИКОГА** не поставяйте обратно покритието на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка Етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка (и от двете страни) преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако се притеснявате за някоя от нежеланите реакции или забележите други, неописани в тази листовка, нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. **Какво представлява Enbrel и за какво се използва**
2. **Преди да използвате Enbrel**
3. **Как да използвате Enbrel**
4. **Възможни нежелани реакции**
5. **Как да съхранявате Enbrel**
6. **Допълнителна информация**
7. **Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на Enbrel (Вижте обратната страна)**

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ENBREL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Етанерцепт, активната съставка в Enbrel, е биологично лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Етанерцепт действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък анкилозиращ спондилит** и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечението на тежък псориазис при пациенти на възраст от 8 години, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат), фототерапии и други системни терапии.

Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.

Enbrel не се препоръчва за лечение на рядкото възпалително заболяване грануломатоза на Wegener. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Wegener, говорете с Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Не използвайте Enbrel

- **Алергия:** Ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel. Ако Вие или детето получите алергични реакции като задух, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Сериозна инфекция на кръвта:** Ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- **Инфекции:** Ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Enbrel

- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна медицинска анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Сигналната карта на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Вашият лекар може да реши да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Заболявания на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, насиняване, кръвоизлив или бледост. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животно-застрашаващи заболявания на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.

- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния стълб). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак на кожата:** Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се дават, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.

Употреба на други лекарства

Кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активните съставки анакинра или абатацепт.

Прием на Enbrel с храни и напитки

Enbrel може да се приема със или без храни и напитки.

Бременност и кърмене

Ефектите на Enbrel при бременни жени не са известни, така че не се препоръчва употребата на Enbrel по време на бременност. Жените, използващи Enbrel, не трябва да забременяват. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Жените, използващи Enbrel, не трябва да кърмят, тъй като не е известно дали Enbrel преминава в човешката кърма.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за латекс

Преди да използвате Enbrel, се обърнете към Вашия лекар, ако с него ще работи или той ще бъде прилаган на лице с алергия към латекс, тъй като капачката на иглата в писалката MYCLIC съдържа латекс.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ENBREL

Винаги използвайте Enbrel точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на Enbrel от 50 mg. Разфасовка на Enbrel от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, давани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. В други случаи 50 mg могат да се дават два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Дозирание за деца и юноши

Подходящата доза и честота на дозирание за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Това е писалка за еднократна употреба за пациенти с тегло 62,5 kg или повече. Предлагат се флакони от по 25 mg за педиатрично приложение, от които могат да се прилагат дози по-малки от 25 mg. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза

За псориазис при пациенти на възраст от 8 години препоръчаната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се дава веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Използване на предварително напълнената писалка MYCLIC за инжектиране на Enbrel”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай

трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Enbrel може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да възникнат други нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Ако се притеснявате за някоя нежелана реакция или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (повдигнати червени или бели полета кожа, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции не са чести. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите.
- Признаци на **кръвни заболявания** като кръвоизливи, насиняване или бледост.
- Признаци на **нервни заболявания** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака.
- Признаци на **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни състояния (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Нежелани реакции може да възникнат с определени честоти, които са дефинирани както следва:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на 10
- Чести: засягат 1 до 10 пациенти на 100

- Нечести: засягат 1 до 10 пациенти на 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 пациенти на 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 пациент на 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежеланите реакции, посочени по-долу, са наблюдавани при възрастни пациенти. Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, са сходни с тези при възрастни.

- **Много чести:** Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, насиняване, зачервяване, сърбеж, болка и подуване). Реакциите на инжекционното място са много чести, но не възникват толкова често след първия месец от лечението. Някои пациенти развиват реакция на инжекционно място, което е използвано преди.
- **Чести:** алергични реакции, фебрилитет, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести:** сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (повдигнати червени или бели петна от кожата, които често сърбят); псориазис, обрив; възпаление или калцификация на белите дробове.
- **Редки:** сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния стълб); туберкулоза; влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, фебрилитет, болки в ставите и умора); възпаление на кръвоносните съдове; нисък брой на еритроцитите, нисък брой на левкоцитите, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); повишени чернодробни кръвни тестове; кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и обелване на кожата.
- **Много редки:** неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота:** прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите).

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ENBREL

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Enbrel след срока на годност (Годен до:), отбелязан върху картонената опаковка и върху предварително напълнената писалка MYCLIC.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнена писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в писалката да достигне стайна температура.** Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Инжектирайте разтвора в писалката само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга писалка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Enbrel

Активната съставка в Enbrel е етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка MYCLIC съдържа 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC). Писалката MYCLIC съдържа бистър, безцветен или бледо жълт инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 писалки и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

<u>Притежател на разрешението за употреба:</u>	<u>Производител:</u>
Wyeth Europa Ltd.	Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South	New Lane
Taplow, Maidenhead	Havant
Berkshire, SL6 0PH	Hampshire, PO9 2NG
Великобритания	Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 449 3522

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Česká Republika

Wyeth Whitehall Czech s.r.o.
Tel: +420 2 67 294 111
Fax: +420 2 67 294 199

Ísland

Icepharma hf.
Tel:+354 540 8000
Fax:+354 540 8001

Portugal

Wyeth Lederle Portugal (Farma) Lda.
Tel: +351 21 412 82 00
Fax: +351 21 412 01 11

Danmark

Wyeth Danmark
Tlf: + 45 44 88 88 05
Fax: +45 44 88 88 06

Italia

Wyeth Lederle S.p.A.
Tel: + 39 06 927151
Fax: + 39 06 23325555

Slovenská Republika

Wyeth Whitehall Export GmbH
organizačná zložka
Tel: 42-1-2-654-128-16
Fax: 42-1-2-654-128-17

Deutschland

Wyeth Pharma GmbH
Tel: +49 180 2 29 93 84
Fax: +49 251 204 1128

Κύπρος

Wyeth Hellas (Cyprus Branch)
ΑΕΒΕ
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Suomi/Finland

Wyeth
Puh/Tel: + 358 20 7414 870
Fax: + 358 20 7414 879

**България/Eesti/Latvija/
Lietuva/Österreich/
România/Slovenija**

Wyeth-Lederle Pharma GmbH
Тел/Тел/Тāl: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax:
+ 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Kft
Tel: +36 1 453 33 30
Fax: +36 1 240 4632

Sverige

Wyeth AB
Tel: + 46 8 470 3200
Fax: + 46 8 730 0666

Ελλάδα

Wyeth Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30 2 10 99 81 600
Φαξ: + 30 2 10 99 21 994

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Fax: +35621 341087

United Kingdom

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 44 845 367 0098
Fax: + 44 845 367 0777

España

Wyeth Farma S.A.
Tel:+ 34 91 334 65 65
Fax: + 34 91 663 65 53

Nederland

Wyeth Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 23 567 2567
Fax: +31 23 567 2599

France

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél:+ 33 1 41 02 70 00
Fax: + 33 1 41 02 70 10

Norge

Wyeth
Tlf:+47 40 00 23 40
Fax: +47 40 00 23 41

Дата на последно одобрение на листовката {дата}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. ИЗПОЛЗВАНЕ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА MYCLIC ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ НА ENBREL

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжектиране на Enbrel

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

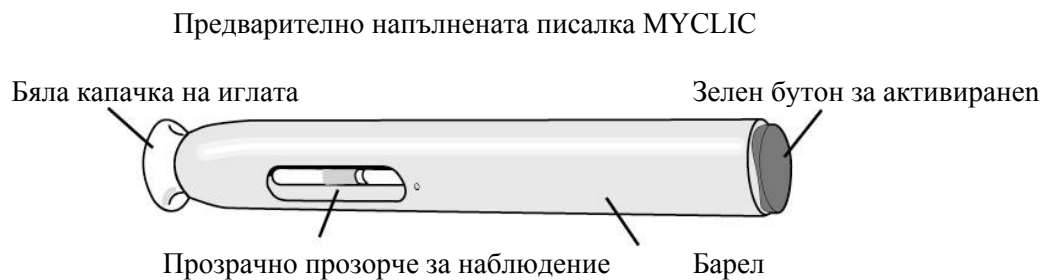
Стъпка 4: Изхвърляне на използваната писалка MYCLIC

Въведение

Следните указания обясняват как да се използва писалката MYCLIC за инжектиране на Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви кажат как да си инжектирате Enbrel. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате правилно писалката MYCLIC. Ако имате въпроси за това как да поставите инжекцията, моля потърсете помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

Диаграма 1.



Стъпка 1: Подготовка за инжектиране на Enbrel

1. Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
2. Съберете нещата, които ще са Ви нужни за Вашата инжекция и ги поставете върху избраната повърхност:
 - а. **Една предварително напълнена писалка MYCLIC и един тампон напоен с алкохол** (вземете ги от картонената кутия с писалките, която държите в хладилника). Не разклащайте писалката.
 - б. **Един тампон памук или марля**

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Инжектирайте разтвора само ако е бистър, безцветен или бледо жълт и без лесно забележими частици. Ако не е, използвайте друга писалка, след което се обърнете към Вашия фармацевт за помощ.

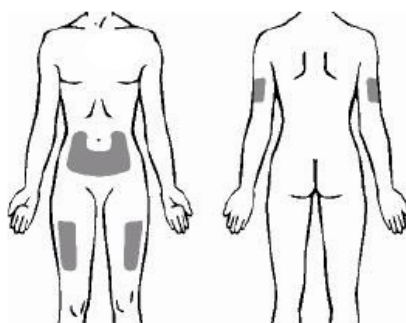
3. Без да сваляте бялата капачка на иглата, изчакайте приблизително 15-30 минути, за да се остави разтворът Enbrel в писалката да достигне стайна температура. Не затопляйте по никакъв друг начин. **Винаги оставяйте писалката далеч от погледа и досега на деца.**

Докато изчаквате разтворът в писалката да достигне стайна температура, прочетете Стъпка 2 (по-долу) и изберете инжекционно място.

Стъпка 2: Избор на инжекционно място (вж. Диаграма 2)

1. Препоръчаното инжекционно място е отпред в средата на бедрата. Ако предпочитате, можете да използвате и областта на корема, но внимавайте да изберете място най-малко на 5 сантиметра от пъпа. Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може също да се използва и външната част на мишниците.

Диаграма 2.



2. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 сантиметра от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за локализацията на предхождащите инжекции.)
3. Ако Вие имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата.

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

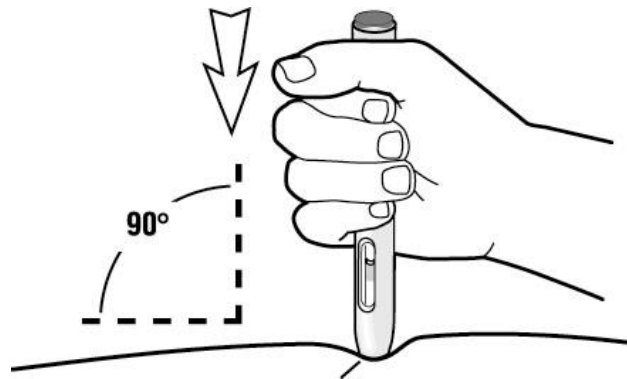
1. След като изчакате приблизително 15-30 минути, за да може разтворът в писалката да се затопли до стайна температура, измийте ръцете си със сапун и вода.
2. Почистете инжекционното място с напоен с алкохол тампон и с кръгообразно движение, и го оставете да се подсуши. Не докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
3. Когато кожата се подсуши, вземете писалката и отстранете бялата капачка на иглата, като я издърпате решително (вж. Диаграма 3). За да не повредите иглата вътре в писалката, избягвайте да огъвате бялата капачка на иглата, докато я отстранявате, и не я поставяйте обратно, след като вече сте я отстранили. След като отстраните капачката на иглата, ще видите лилав предпазител на иглата, който леко се подава извън ръба на писалката.

Диаграма 3.



4. **Без да натискате зеления бутон отгоре на писалката**, хванете писалката под прав ъгъл (90°) спрямо инжекционното място и решително натиснете отворения край на писалката надолу върху предпазителя на иглата, докато предпазителят вече не се вижда. Ще се забележи лека вдлъбнатина върху кожата (вж. Диаграма 4).

Диаграма 4.



Предпазителят на иглата
изчезва вътре в писалката

5. Като държите здраво писалката на мястото, натиснете **и веднага пуснете** зеления бутон върху писалката с палеца си, за да стартирате инжекцията (вж. Диаграма 5). При натискане на бутона ще чуete едно изщракване. **Продължете да държите писалката плътно опряна в кожата Ви, докато чуete второ изщракване**, или в продължение на 10 секунди след първото изщракване (което от двете се случи първо).

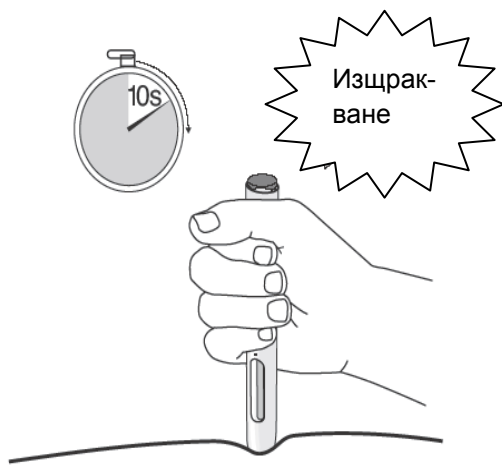
Бележка – Запомнете да махнете палеца си от бутона, след като чуete първото изщракване, в противен случай няма да се чуе второ изщракване, когато инжекцията е направена. Няма нужда да държите палеца си върху бутона, за да инжектирате Enbrel.

Диаграма 5.



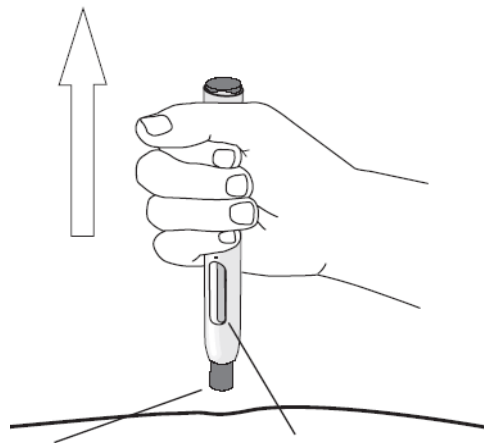
6. Когато чуete второто „изщракване” (или, ако не чуete второ „изщракване”, след 10 секунди), Вашата инжекция е направена (вж. Диаграма 6). Сега можете да вдигнете писалката от кожата си (вж. Диаграма 7). Когато вдигате писалката, лилавият предпазител на иглата автоматически се удължава, за да покрие иглата.

Диаграма 6.



Лилавият предпазител на иглата се удължава, за да покрие иглата

Диаграма 7.



Прозорчето за наблюдение се е оцветило в лилаво

7. Прозорчето за наблюдение на писалката сега трябва да е изцяло лилаво, което потвърждава, че дозата е инжектирана правилно. Ако прозорчето не е изцяло лилаво, обърнете се към Вашата медицинска сестра или фармацевт за помощ, тъй като писалката може да не е инжектирала цялото количество разтвор на Enbrel. Не използвайте повторно писалката и не се опитвайте да използвате друга писалка без съгласието на Вашата медицинска сестра или фармацевт.
8. Ако забележите капка кръв на инжекционното място, трябва да натиснете памучен тампон или мярля върху инжекционното място в продължение на 10 секунди. Не търкайте инжекционното място.

Стъпка 4: Изхвърляне на използваната писалка MYCLIC

- Писалката е само за еднократна употреба – тя никога не трябва да се използва повторно. Изхвърлете използваната писалка според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.