

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży od 4 do 17 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub

potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 4. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub łuszczycy. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (≥ 4 do < 18 lat)

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym, po rozpuszczeniu 25 mg produktu Enbrel w 1 ml rozpuszczalnika. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o

przeprowadzeniu tych badań w karcie ostrzeżeń pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznany jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

Oslonka igły napełnionej ampułko-strzykawki zawiera lateks (suchą gumę naturalną), który może wywołać reakcje nadwrażliwości, jeśli jest podawany przez osoby lub osobom z rozpoznąną lub podejrzaną nadwrażliwością na lateks.

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

Immunosupresja

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. Zaleca się, aby, o ile jest to możliwe, pacjenci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel.

W podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową ale miana w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrażającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia 1-go z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowatość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakodynamicznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1 084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często: ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko: gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia
Rzadko: anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”),
powstawanie autoprzeciwciał*
Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczень rumieniowaty, toczень rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień,
świąd, ból, obrzęk)*
Często: gorączka

Zaburzenia serca:

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą (plackowatą) zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających do około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślełą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do

6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów i łuszczyką zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych prepreparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczykowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwciała

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąszkowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąszkowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki obciążającej $32 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, po którym następowały

wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04A A11

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

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem pacjentów z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i z trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

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

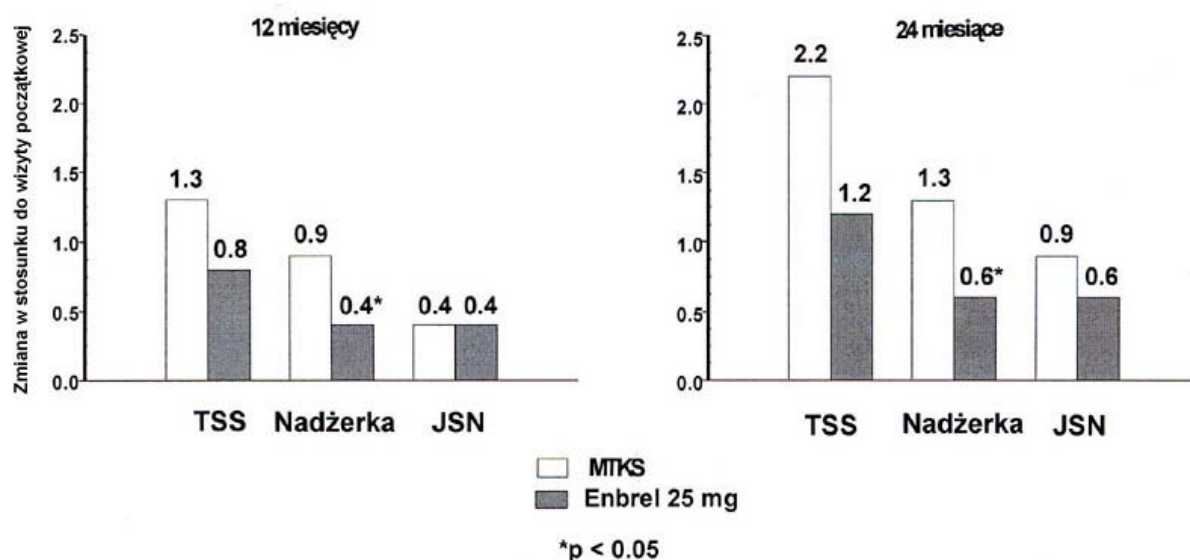
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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>			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
<u>HAQ</u>			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

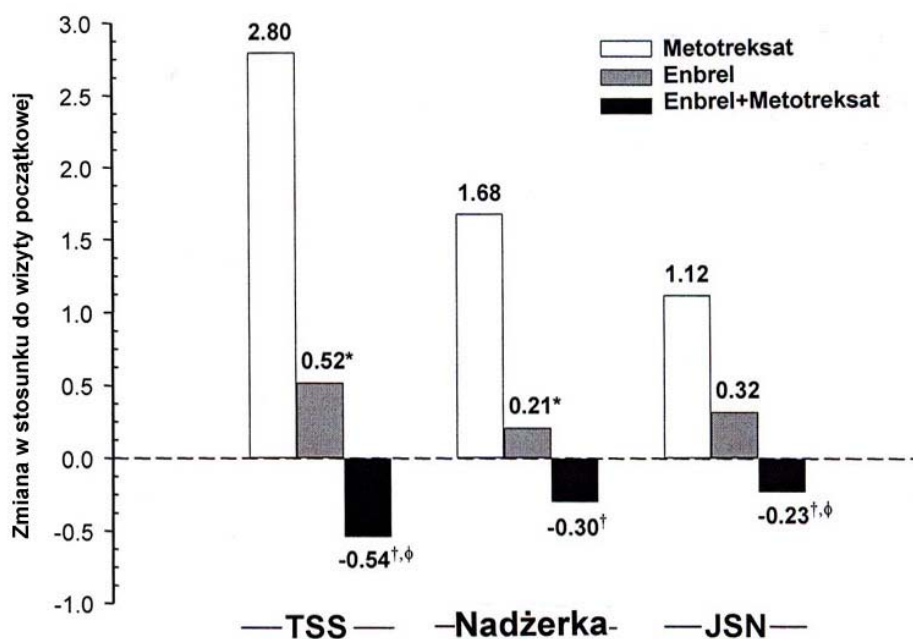
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



Porównanie p-wartość: *= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel wobec metotreksatu, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, o różnorodnym początku choroby. Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z

wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym procesem zapalnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nie reagujących na leczenie lub nie tolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi oceniano posługując się definicją poprawy JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), rozumianą jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenia ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę czynnościową, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

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

Nie prowadzono badań u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów, które miałyby ocenić skuteczność ciągłej terapii produktem Enbrel w przypadkach, w których nie uzyskiwano odpowiedzi na ten lek w ciągu 3 pierwszych miesięcy; nie przeprowadzono także badań oceniających skojarzone leczenie produktem Enbrel z metotreksatem.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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

ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów		% pacjentów	
		placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20			
3 miesiąc	15	59 ^b	
6 miesiąc	13	50 ^b	
ACR 50			
3 miesiąc	4	38 ^b	
6 miesiąc	4	37 ^b	
ACR 70			
3 miesiąc	0	11 ^b	
6 miesiąc	1	9 ^c	
PsARC			
3 miesiąc	31	72 ^b	
6 miesiąc	23	70 ^b	

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

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

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

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

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Czas 12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b

3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowata)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

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

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 i 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2	n =162 tydz.24 a	50 mg BIW n = 164 tydz.1 2	n = 164 tydz.24 a	Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

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

c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis In Week)

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

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

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych

etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i ogólnie były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

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

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

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

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami. Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol
Sacharoza
Trometamol
Rozpuszczalnik:
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Stabilność chemiczna i fizyczna przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, osoba stosująca odpowiada za przechowywanie przez czas umożliwiający użycie, który nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułko-strzykawkami wypełnionymi wodą do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I i z igłami ze stali nierdzewnej.

Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel i 4 ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem oraz 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży od 4 do 17 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub

potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 4. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów oraz zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub łuszczyca. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (≥ 4 do < 18 lat)

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym, po rozpuszczeniu 25 mg produktu Enbrel w 1 ml rozpuszczalnika. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o

przeprowadzeniu tych badań w karcie ostrzeżeń pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznany jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Immunosupresja

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF

(włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenie poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych. U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. Zaleca się, aby, o ile jest to możliwe, pacjenci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel. W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

te mogą świadczyć o konieczności natychmiastowej pomocy medycznej. Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel łącznie z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrzającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia 1-go z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakodynamicznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem

ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1 084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%). Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko	gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4).
---------	---

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*
-----------------	---

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
---------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd,
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny
---------	---

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

Zaburzenia serca:

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą (plackowatą) zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających do około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 63% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnich badaniach aktywnie kontrolowanych, w których pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwciała

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04AA11

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

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem pacjentów z wielostawowym przewlekłym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

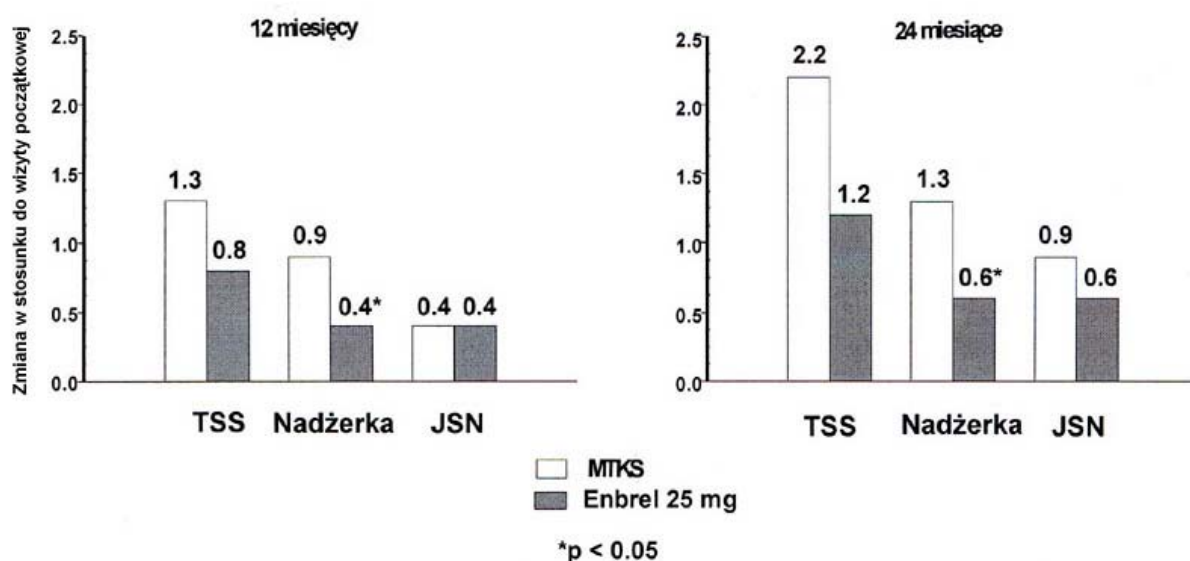
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia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

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS.

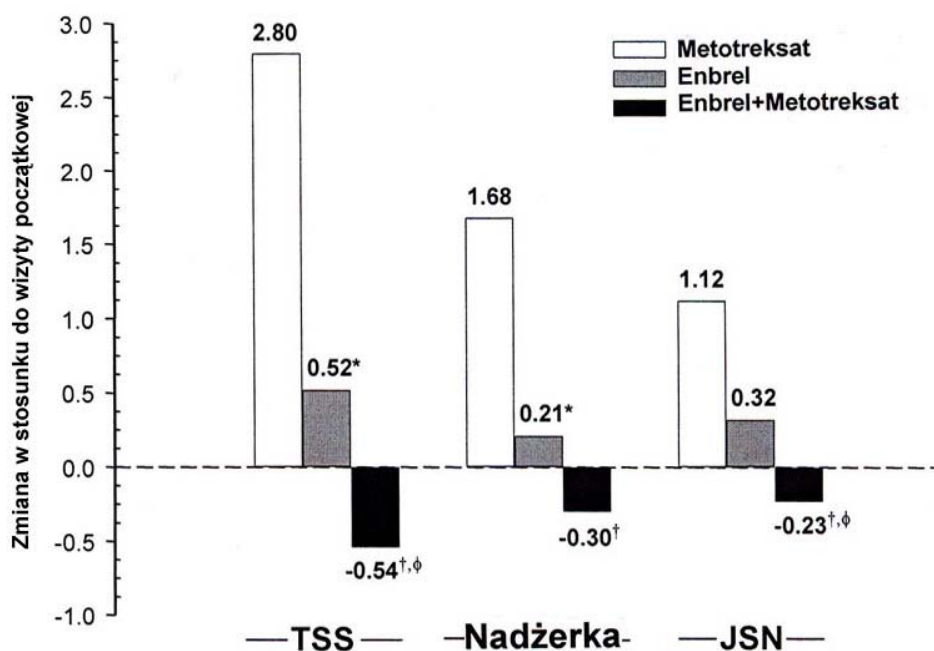
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii.

Wielostawowe idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, o różnorodnym początku choroby.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym procesem zapalnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nie reagujących na leczenie lub nie tolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi oceniano posługując się definicją poprawy JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), rozumianą jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenia ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę czynnościową, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

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

Nie prowadzono badań u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów, które miałyby ocenić skuteczność ciągłej terapii produktem Enbrel w przypadkach, w których nie uzyskiwano odpowiedzi na ten lek w ciągu 3 pierwszych miesięcy; nie przeprowadzano także badań oceniających skojarzone leczenie produktem Enbrel z metotreksatem.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym

zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

**ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW
UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO**

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

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

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI<50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10 % powierzchni ciała. Stu

dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 i 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2	n =162 tydz.24 a	50 mg BIW n = 164 tydz.1 2	n = 164 tydz.24 a	Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

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

c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50 % po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci byli obserwowani w czasie wstrzymania leczenia pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150 % w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określano jako

utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano objawów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

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

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy

dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

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

W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg przez 4 lub 26 kolejnych tygodni.

Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnięte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol
Sacharoza
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Stabilność chemiczna i fizyczna przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, osoba stosująca odpowiada za przechowywanie przez czas umożliwiający użycie, który nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony.
Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiołki produktu Enbrel i 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży od 4 do 17 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub

potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 4. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów oraz zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub łuszczycy. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (≥ 4 do < 18 lat)

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym, po rozpuszczeniu 25 mg produktu Enbrel w 1 ml rozpuszczalnika. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórą i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o

przeprowadzeniu tych badań w karcie ostrzeżeń pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Immunosupresja

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF

(włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. Zaleca się, aby, o ile jest to możliwe, pacjenci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel. W podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową ale miana w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów wskazujących na dyskrację lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Objawy te mogą świadczyć o konieczności natychmiastowej pomocy medycznej. Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskracji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrażającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia 1-go z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów

różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakodynamicznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem

ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo.

Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyst często: ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko: gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyst często: trombocytopenia
Rzadko: anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”),
powstawanie autooprzeciwciał*
Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyst często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd,
Niezbyst często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często: gorączka

Zaburzenia serca

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą (plackowatą) zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających do około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwciała

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki obciążającej 32 mg/m² pc., po którym nastąpiły wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04AA11

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

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

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

zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i z trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

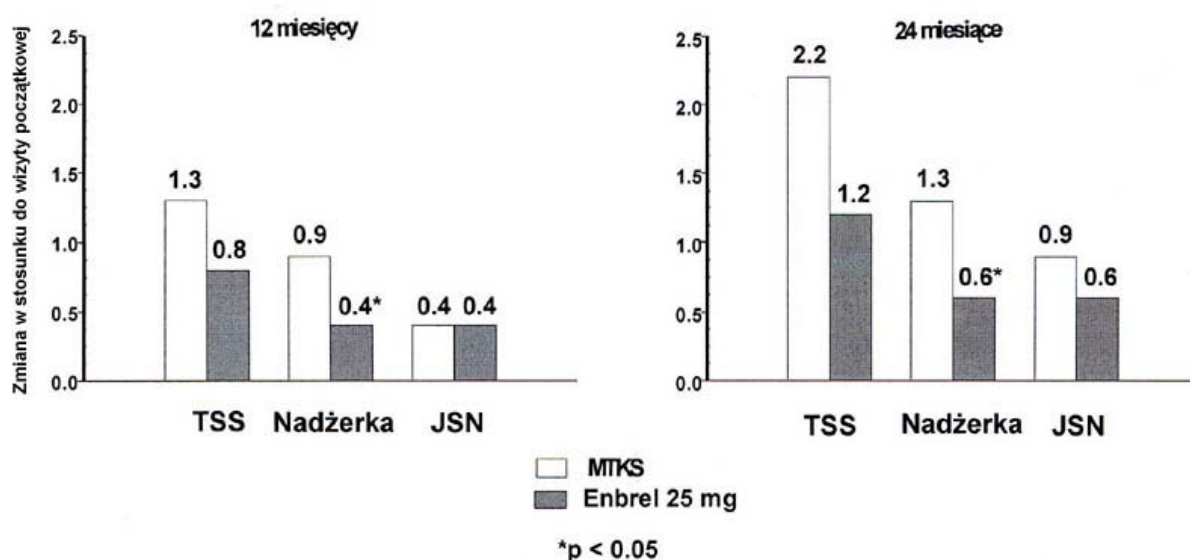
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia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

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remisja ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

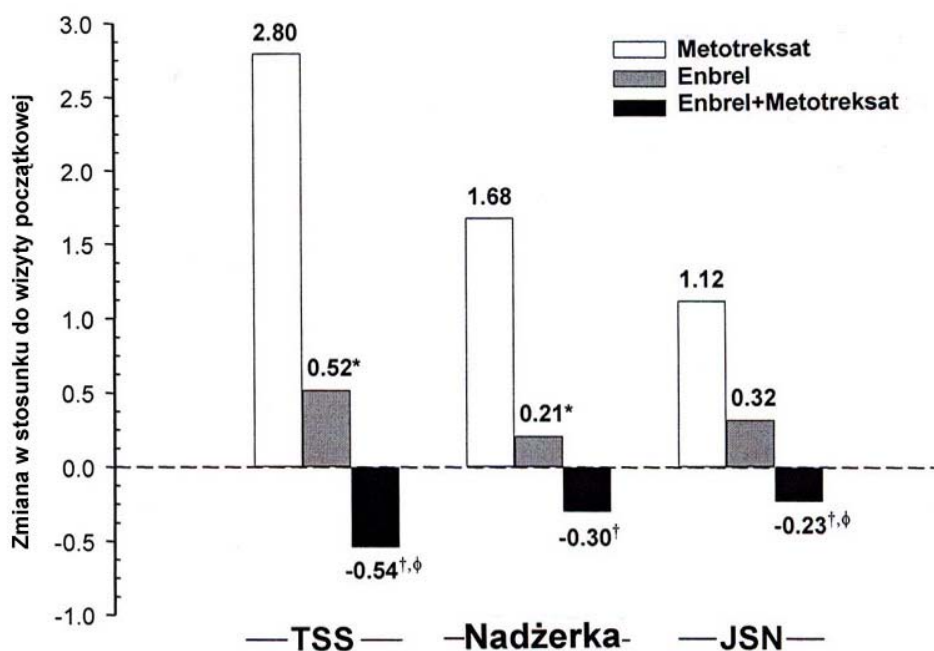
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii.

Wielostawowe idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, o różnorodnym początku choroby.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym procesem zapalnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nie reagujących na leczenie lub nie tolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi oceniano posługując się definicją poprawy JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), rozumianą jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenia ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę czynnościową, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

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

Nie prowadzono badań u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów, które miałyby ocenić skuteczność ciągłej terapii produktem Enbrel w przypadkach, w których nie uzyskiwano odpowiedzi na ten lek w ciągu 3 pierwszych miesięcy; nie przeprowadzono także badań oceniających skojarzone leczenie produktem Enbrel z metotreksatem.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badani pacjenci byli w wieku od 18 do 70 lat, aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) występowało u nich w przynajmniej jednej z wymienionych form: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczycy); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów; lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczycyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ- 86%), lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD – 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach, ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu podwójnie ślepego badania klinicznego pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nie przekraczający 2 lat.

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

ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW
UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

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

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIĄCĄCĄ ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającą zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 roku życia z aktywną, ale klinicznie

stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 I 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2		50 mg BIW n = 164 tydz.1 2		Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

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

c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50 % po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane.

Pacjenci byli obserwowani w czasie wstrzymania leczenia pod kątem występowania efektu z odbicia ($PASI \geq 150\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określano jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano objawów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

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

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

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

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami. Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej

wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Stabilność chemiczna i fizyczna przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, osoba stosująca odpowiada za przechowywanie przez czas umożliwiający użycie, który nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułko-strzykawkami wypełnionymi wodą do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I i z igłami ze stali nierdzewnej.

Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 fiolki produktu Enbrel i 4, 8 lub 24 ampułko – strzykawki z rozpuszczalnikiem, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę oraz 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/003

EU/1/99/126/004

EU/1/99/126/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym

uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

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

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Immunosupresja

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

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

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel łącznie z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrzającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwie leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakodynamicznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym

porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1 084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%). Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko	gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”),
powstawanie autoprzeciwciał*
Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy,
skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu
nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji
jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt
4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie
płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd,
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły,
zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień,
świąd, ból, obrzęk)*
Często: gorączka

Zaburzenia serca:

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy,

zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodzące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów.

W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych łuszczycy zwykłej (plackowatej), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwiactwa

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04AA11

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

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

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest wynikiem działania cząsteczek o właściwościach prozapalnych, których działanie jest kontrolowane przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób odpowiedzi komórkowej zależnej od TNF, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne

kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

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

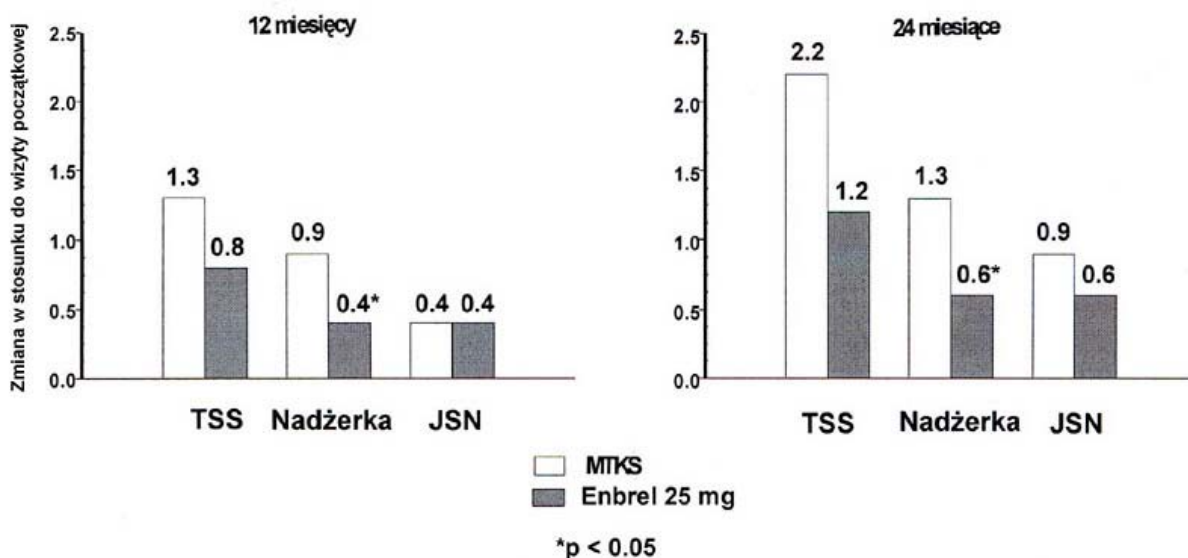
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień

zweżenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

a: Średnie wartości dla DAS.

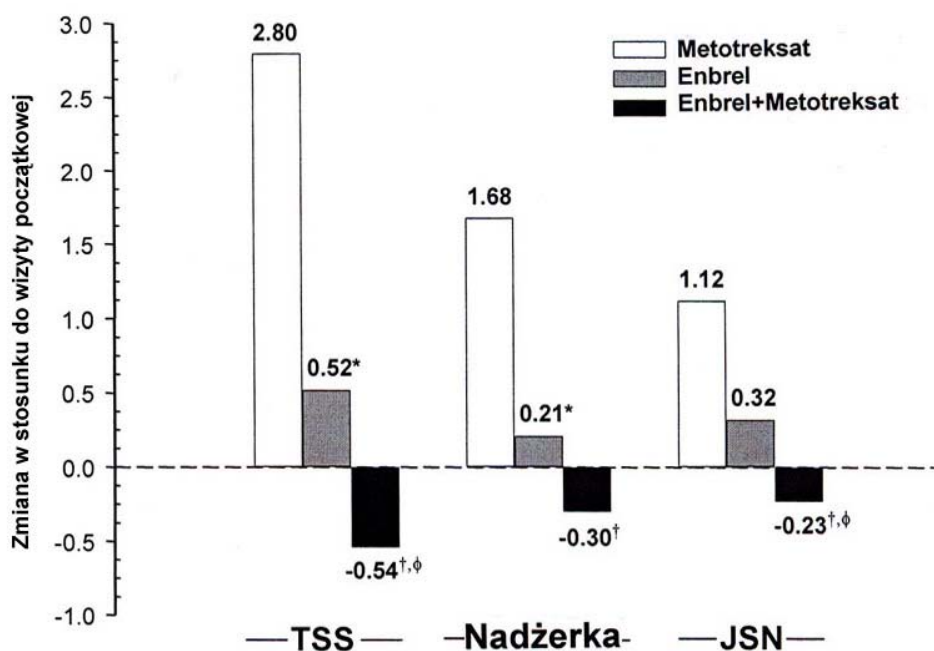
b: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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

ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą

kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIĄJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u

pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

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

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 i 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2	n = 162 tydz.24 a	50 mg BIW n = 164 tydz.1 2	n = 164 tydz.24 a	Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub

prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5 stopniowej skali.
c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

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

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenia maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w

surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

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

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

Profil średniego stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi stacjonarnej np. C_{max} (2,4 mg/l vs 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l vs 1,4 mg/l) i pole pod krzywą AUC (297 mgh/l vs 316 mgh/l) były porównywalne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano odpowiednio 50 mg etanerceptu raz w tygodniu (n=21) i 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg przez 4 lub 26 kolejnych tygodni.

Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol
Sacharoza
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Stabilność chemiczna i fizyczna przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, osoba stosująca odpowiada za przechowywanie przez czas umożliwiający użycie, który nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony.

Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 fiołek produktu Enbrel i 4, 8 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/006
EU/1/99/126/007
EU/1/99/126/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z

łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

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

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HbV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Immunosupresja

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

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

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrzającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkt 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakinetycznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepa próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z

powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko	gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
---------	--

Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd,
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny tocień rumieniowaty, tocień rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często: gorączka

Zaburzenia serca

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami.

W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych łuszczycy zwykłej (plackowatej), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwciała

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko

produktem Enbrel a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpił cellulitis, który ustąpił po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.
Kod ATC: L04AA11

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej.

W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w nie dotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFR). Oba rodzaje receptorów TNF występują w formie związanej z błoną komórkową i w formie rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFR regulują aktywność biologiczną TNF.

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i z trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

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

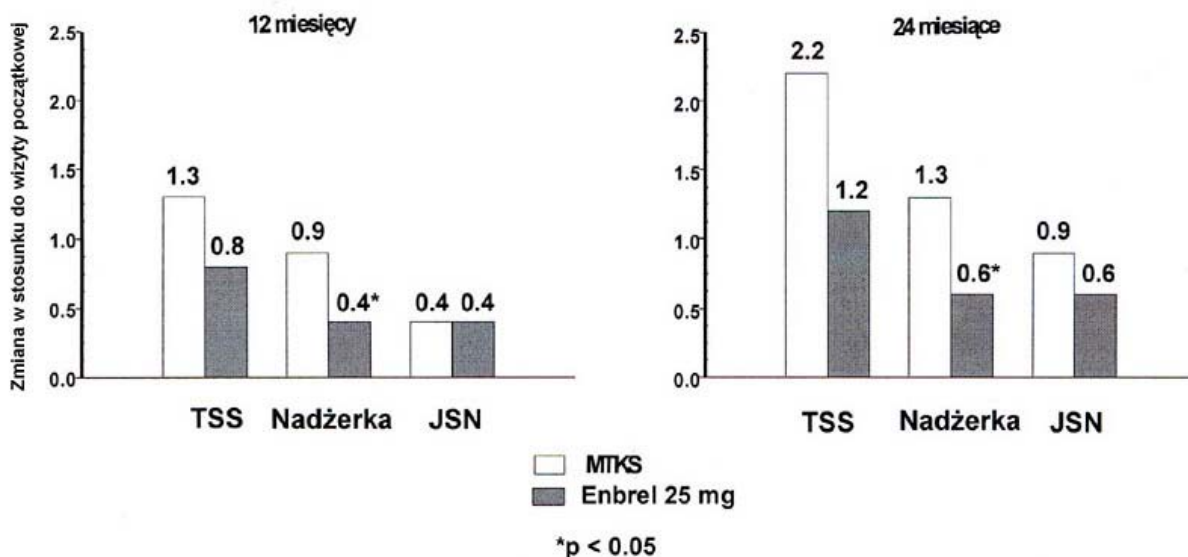
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

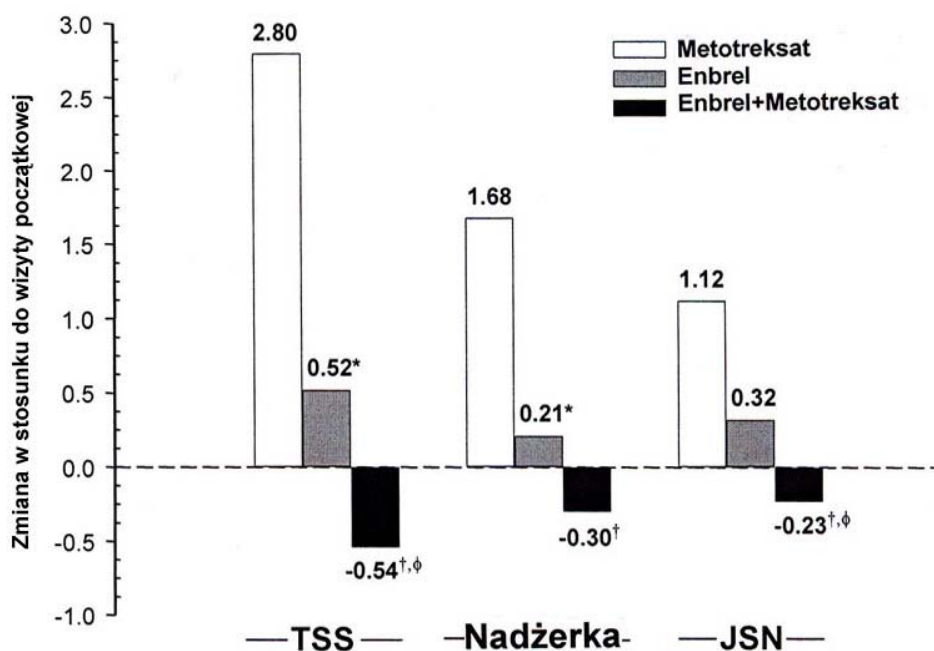
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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

ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą

kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIĄCĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u

pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

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

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 i 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2	n =162 tydz.24 a	50 mg BIW n = 164 tydz.1 2	n = 164 tydz.24 a	Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

-
- b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5 stopniowej skali.
- c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

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

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l. Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Profil średniego stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi np. C_{max} (2,4 mg/l vs 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l vs 1,4 mg/l) i pole pod krzywą AUC (297 mgh/l vs 316 mgh/l) były porównywalne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano odpowiednio 50 mg etanerceptu raz w tygodniu (n=21) i 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Stabilność chemiczna i fizyczna przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, osoba stosująca odpowiada za przechowywanie przez czas umożliwiający użycie, który nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułko-strzykawkami wypełnionymi wodą do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I i z igłami ze stali nierdzewnej.

Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 fiołek produktu Enbrel i 2, 4 lub 12 ampułko – strzykawek z rozpuszczalnikiem, 2, 4 lub 12 igieł, 2, 4 lub 12 nasadek na fiołkę oraz 4, 8 lub 24 gaziki nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

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

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu. Po przygotowaniu, roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Roztwór zawiera 9 mg/ml alkoholu benzylowego jako środek konserwujący. Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci od 4 do 17 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 4. roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Każda fiolka produktu Enbrel 25 mg/ml powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki u tego samego pacjenta.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dzieci i młodzież (≥ 4 do < 18 lat)

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym, po rozpuszczeniu 25 mg produktu Enbrel w 1 ml rozpuszczalnika. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

Produktu Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom ponieważ rozpuszczalnik zawiera alkohol benzylowy

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Enbrel w przypadku rozpoznania gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z

miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyść/ryzyko podawania leku Enbrel.

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Immunosupresja

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

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon

mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. Zaleca się, aby, o ile jest to możliwe, pacjenci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel.

W podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową ale miana w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel, u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrażającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia 1-go z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

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

Alkohol benzylowy

Produkt Enbrel zawiera alkohol benzylowy jako substancję pomocniczą, co może powodować wystąpienie reakcji toksycznych i anafilaktycznych u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat. Nie wolno podawać produktu Enbrel wcześniakom i noworodkom.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakinetycznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Cięża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz poniżej: "Działania niepożądane u dorosłych"). Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

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

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

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przzerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie ślepych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie zaślepionych próbach klinicznych kontrolowanych placebo.

Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1 084 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepią próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często: ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko: gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia
Rzadko: anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”),
powstawanie autoprzeciwciał*
Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka

Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*

Często: gorączka

Zaburzenia serca:

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą (plackowatą) zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających do około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na

nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowata), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowata) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka

żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślełą próbą, dotyczących łuszczykowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwciała

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki obciążającej $32 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, po którym następowały

wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04A A11

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

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z jednego badania z udziałem pacjentów z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów i czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów,

o różnorodnym początku choroby. Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym procesem zapalnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nie reagujących na leczenie lub nie tolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2. pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi oceniano posługując się definicją poprawy JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), rozumianą jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenia ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę czynnościową, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

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

Nie prowadzono badań u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów, które miałyby ocenić skuteczność ciągłej terapii produktem Enbrel w przypadkach, w których nie uzyskiwano odpowiedzi na ten lek w ciągu 3 pierwszych miesięcy; nie przeprowadzano także badań oceniających skojarzone leczenie produktem Enbrel z metotreksatem.

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD)nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nie należących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna.

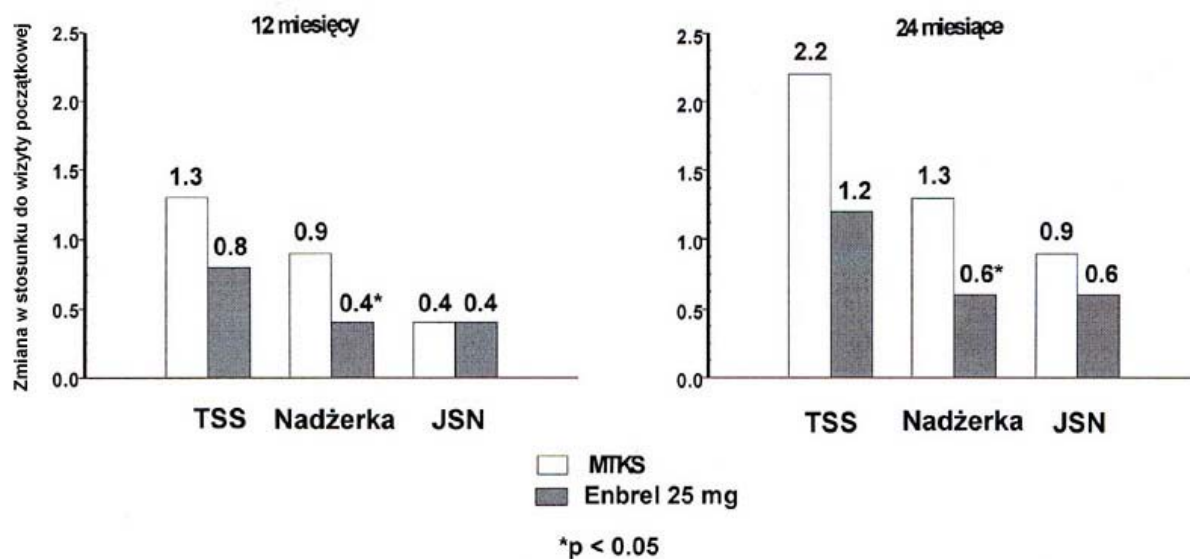
W trakcie badania jego uczestnicy byli badani co 3 miesiące, a za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) oceniano stopień utraty czynności stawów, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJACYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

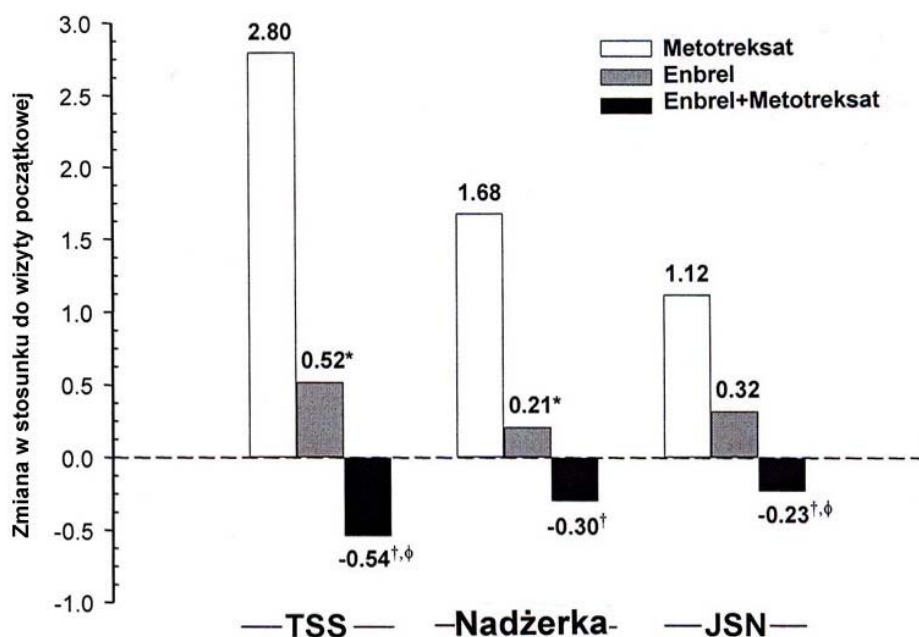
Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z

METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



Porównanie p-wartość: *= $p < 0,05$ dla porównania produktu Enbrel wobec metotreksatu, † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat wobec metotreksatu i φ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Dzieci i młodzież z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

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

Pacjenci dorośli

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenia maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6$ µg·h/ml. Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l. Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

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

W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy

leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Mannitol

Sacharoza

Trometamol

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po przygotowaniu roztworu stabilność chemiczna i fizyczna utrzymuje się przez 14 dni przy przechowywaniu w temperaturze 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia po przygotowaniu produkt może być przechowywany przez 14 dni w temperaturze 2°C do 8°C. Osoba stosująca odpowiada za czas i warunki przechowywania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

Warunki przechowywania dla przygotowanego produktu są podane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiołki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułko-strzykawkami wypełnionymi bakteriostatyczną wodą do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I i z igłami ze stali nierdzewnej.

Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiołki produktu Enbrel i 4 ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem, 8 pustych plastikowych strzykawek, 20 igieł ze stali nierdzewnej oraz 24 gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiołce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel jeśli proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. Należy sporządzić roztwór z następnej fiołki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia przygotowanego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty, (patrz punkt 6.5).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży od 4 do 17 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 4. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów oraz zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub łuszczyca. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (≥ 4 do < 18 lat)

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym.. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni.

Jest to strzykawka jednorazowa przeznaczona dla pacjentów ważących 62,5 kg lub więcej. Dostępne są fiolki zawierające 25 mg, z których można pobrać dawkę mniejszą niż 25 mg.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

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

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom rozpoznanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji

anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Osłonka igły ampułko-strzykawki zawiera lateks (sucha guma naturalna), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Immunosupresja

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. Zaleca się, aby, o ile jest to możliwe, pacjenci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel. W podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrzającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu

Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia.

Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia 1-go z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowatość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakinetycznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepiających kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo.

Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerywania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach

leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często: infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często: ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia
Rzadko: anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”),
powstawanie autoprzeciwciał*
Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd,
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka

Rzadko zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*

Często: gorączka

Zaburzenia serca

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą (plackowatą) zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających do około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślełą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczyką zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczyką zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślełą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwiactwa

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny przebieg i pokrywały się z zakażeniami występującymi w porównywalnej populacji dzieci i młodzieży nie leczonej etanerceptem. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs

septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki obciążającej 32 mg/m² pc., po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04AA11

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

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

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem pacjentów z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i z trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepa próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

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

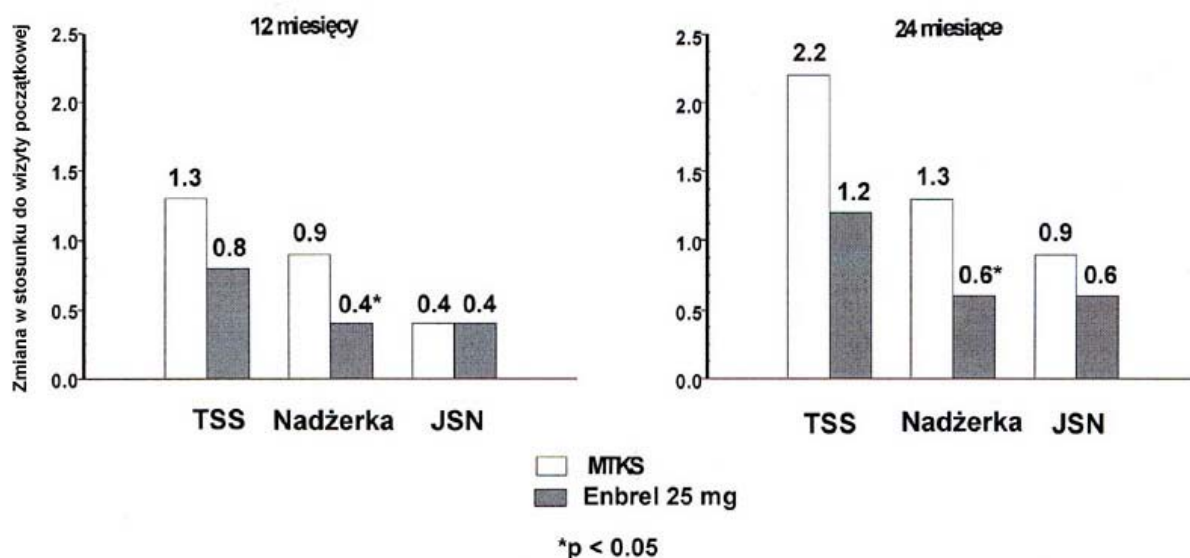
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów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

odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

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

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



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

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

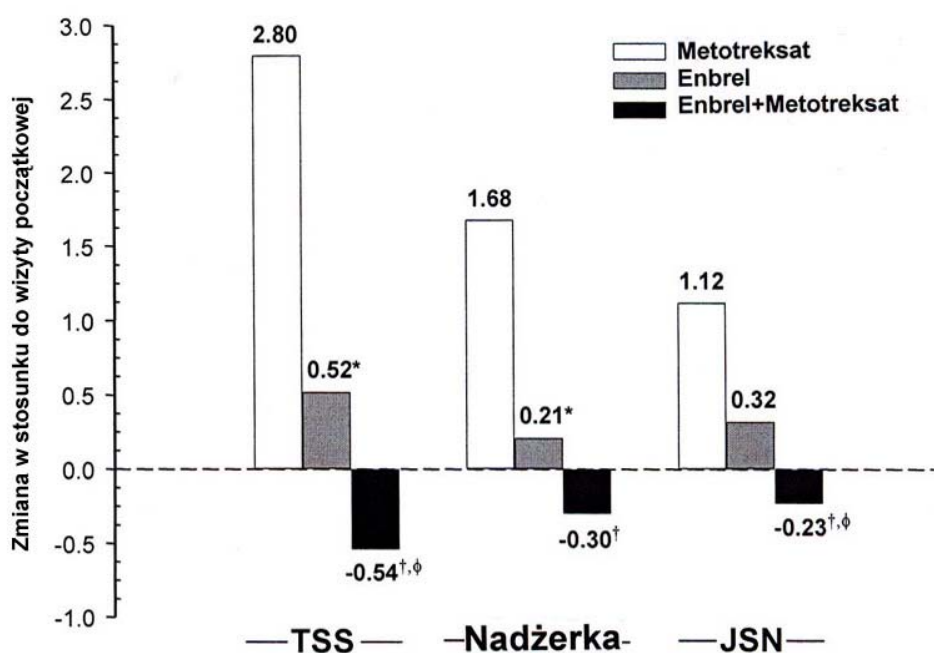
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6

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

metotreksatu i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



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

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii.

Wielostawowe idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, o różnorodnym początku choroby.

Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym procesem zapalnym o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, nie reagujących na leczenie lub nie tolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi oceniano posługując się definicją poprawy JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), rozumianą jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenia ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę czynnościową, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

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

Nie prowadzono badań u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym, idiopatycznym zapaleniem stawów, które miałyby ocenić skuteczność ciągłej terapii produktem Enbrel w przypadkach, w których nie uzyskiwano odpowiedzi na ten lek w ciągu 3 pierwszych miesięcy; nie przeprowadzono także badań oceniających skojarzone leczenie produktem Enbrel z metotreksatem.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym

zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

**ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW
UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO**

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

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

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesięcy	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIAJĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 roku życia z aktywną, ale klinicznie

stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 I 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2		50 mg BIW n = 164 tydz.1 2		Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

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

c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50 % po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane.

Pacjenci byli obserwowani w czasie wstrzymania leczenia pod kątem występowania efektu z odbicia ($PASI \geq 150\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określano jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano objawów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

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

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066

l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

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

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami. Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg lub jednorazowej dawki dożylniej 1000 mg/kg. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg przez 4 lub 26 kolejnych tygodni.

Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Chlorowodorek L-argininy
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzwnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.

Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 12 ampułko-strzykawek produktu Enbrel i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać aby znajdujący się w ampułko-strzykawce lek osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie gdy ampułko-strzykawka osiąga temperaturę pokojową nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept produkowany metodą rekombinacji genetycznej jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Składnik Fc etanerceptu zawiera region zawiasowy oraz regiony CH₂ i CH₃ ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiony regionu CH₁. Częsteczką etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego, zależną od TNF α , zdolność do hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty, (patrz punkt 6.5).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu związanego z obwodowym

uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowymi podtypami choroby obejmującymi stawy symetryczne.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów lub łuszczycy. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Dorośli (18 – 64 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W przypadku, gdy konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie preparatem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik produktu.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Leczenia produktem Enbrel nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi i ograniczonymi.

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zakażeń prowadziły do śmierci. Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. **Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie.** Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub nie poddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

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

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

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

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

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B

Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano preparaty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać ocenieni pod kątem wcześniejszych dowodów zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel pacjentom zdiagnozowanym jako nosiciele HBV. W przypadku podawania

leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Nie zgłoszono żadnego przypadku zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i anakinrą

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

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Reakcje alergiczne

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

Osłonka igły ampulko-strzykawki zawiera lateks (sucha guma naturalna), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Immunosupresja

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

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

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją lub przewlekłymi zakażeniami.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Co więcej, istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Szczepienia

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

Powstawanie autoprzeciwciał

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u dorosłych pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8); związek przyczynowo-skutkowy między przyjmowaniem produktu Enbrel, a powstawaniem tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniony. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, jednak badania przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, a także dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi OUN we wczesnej fazie lub w wywiadzie lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące łącznego stosowania Enbrelu i metotreksatu nie przyniosły żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem są w trakcie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel przez dłuższy czas w skojarzeniu z innymi lekami przeciwreumatycznymi o działaniu modyfikującym przebieg choroby (DMARD).

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu leku na rynek u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki pogarszania się zastoinowej niewydolności serca ze stwierdzonymi lub nie czynnikami zaostrażającymi przebieg. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Ziarniniakowość Wegenera

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

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

Dodatkowo, w próbie klinicznej metodą podwójnie ślepej próby z placebo przeprowadzonej w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, u pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik częstości występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie produktem Enbrel i abataceptem

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

Jednoczesne stosowanie produktu Enbrel i sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodawano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwie leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Brak interakcji

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

Nie obserwowano znaczących farmakinetycznych interakcji między lekami w badaniach z digoksyną i warfaryną.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Badania toksykologiczne wpływu na rozwój potomstwa prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie są dostępne dane przedkliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel u kobiet w ciąży nie jest zalecane. Kobietom w wieku rozrodczym, w trakcie leczenia produktem Enbrel, należy zalecić aby nie zachodziły w ciążę.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią podczas stosowania produktu Enbrel lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane u dorosłych

Produkt Enbrel był stosowany w badaniach klinicznych z podwójnie ślepa próba jak i otwartych z udziałem 2 680 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Badania z zastosowaniem produktu Enbrel obejmują 2 badania kontrolowane placebo (349 pacjentów otrzymujących Enbrel i 152 pacjentów otrzymujących placebo) i dwa badania czynnie kontrolowane, jedno badanie, w którym porównywano Enbrel z metotreksatem (u 415 pacjentów stosowano Enbrel, u 217 metotreksat) i drugie, w którym porównywano Enbrel (u 223 pacjentów), metotreksat (u 228 pacjentów) i Enbrel w

połączeniu z metotreksatem (u 231 pacjentów). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był taki sam w grupie stosujących produkt Enbrel oraz w grupie placebo; w pierwszym badaniu kontrolowanym z metotreksatem odsetek osób, które wykluczono z badania był znacznie wyższy w grupie leczonej metotreksatem (10%) niż w grupie leczonej produktem Enbrel (5%). W drugim badaniu czynnie kontrolowanym wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był zbliżony w trzech grupach leczonych: produktem Enbrel (16%), metotreksatem (21%) i produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem (17%). Dodatkowo stosowano Enbrel u 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w 2 podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w otwartym rozszerzeniu badania. U 508 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa stosowano produkt Enbrel w 4 podwójnie ślepych próbach klinicznych kontrolowanych placebo. Działanie produktu Enbrel było także oceniane u 1084 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) w trzech trwających do 6 miesięcy, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

W podwójnie ślepej próbie klinicznej porównującej działanie produktu Enbrel i placebo, u pacjentów leczonych produktem Enbrel najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Wśród pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 4% w grupie 349 pacjentów leczonych produktem Enbrel i z częstością 5% w 152-osobowej grupie otrzymującej placebo. W pierwszym badaniu czynnie kontrolowanym, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% z 415 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 8% z 217 pacjentów przyjmujących metotreksat. W drugim badaniu czynnie kontrolowanym odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, po 2 latach leczenia, był przybliżony w trzech badanych grupach (Enbrel 16%, metotreksat 15% i Enbrel w połączeniu z metotreksatem 17%).

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła ok. 1 % w grupie 933 pacjentów leczonych produktem Enbrel w porównaniu do 1 % w grupie 414 pacjentów, którym podawano placebo.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (>1/10 pacjentów), często (>1/100 <1/10), niezbyt często (>1/1000 <1/100), rzadko (>1/10 000 <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Infekcje i zakażenia:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko	gruźlica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*,
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autooprzeciwciał*
---------	---

Rzadko: ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli)

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: drgawki, przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: świąd,
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Rzadko: zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Rzadko: podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania:

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często: gorączka

Zaburzenia serca

Odnotowano przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

*Patrz poniżej „Informacje dodatkowe”

Informacje dodatkowe

Ciężkie zdarzenia niepożądane opisane w badaniach klinicznych

Wśród pacjentów zakwalifikowanych do prób klinicznych kontrolowanych placebo, czynnie kontrolowanych i otwartych z zastosowaniem produktu Enbrel, odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: nowotwory złośliwe (patrz poniżej), astmę, infekcje (patrz poniżej), niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, ból w klatce piersiowej, omdlenia, niedokrwienie mózgu, nadciśnienie, niedociśnienie, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie kaletki, stan splątania, depresję, duszność, nieprawidłowe gojenie ran, niewydolność nerek, kamienie nerkowe, zakrzepicę żył głębokich, zator tętnicy płucnej, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie wielomięśniowe, zakrzepowe zapalenie żył, uszkodzenie wątroby, leukopenię, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie twardówki, złamanie kości, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedrożność jelit, eozynofilia, krwimocz, sarkoidoza.

Nowotwory

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami.

W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, w których uczestniczyło 1 261 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel, stwierdzono 23 przypadki nowotworów.

W badaniach klinicznych obejmujących 5 966 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano ogólnie 15 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu leku na rynek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych łuszczycy zwykłej (plackowatej), u około 14 % pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 6 % w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających produkt Enbrel, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteremia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, półpasiec, zapalenie wątroby typu B, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnich badaniach aktywnie kontrolowanych, w których pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik

ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą zwykłą (plackowatą) nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku i ropień. W otwartych badaniach z podwójnie ślepą próbą, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

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

Autoprzeciwiactwa

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

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

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

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

Choroba śródmiąższowa płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), z których niektóre prowadziły do śmierci.

Badania laboratoryjne

Wyniki badań klinicznych sugerują, że normalnie oprócz uważnej obserwacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia nie ma konieczności dokonywania dodatkowych badań laboratoryjnych u pacjentów.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba

neutrofilów < 1000 mm³). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpił cellulitis, który ustąpił po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki obciążającej 32 mg/m² pc., po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² pc. dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórczy lek immunosupresyjny.

Kod ATC: L04AA11

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej.

W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w nie dotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFR). Oba rodzaje receptorów TNF występują w formie związanej z błoną komórkową i w formie rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFR regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR.

Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

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

Badania kliniczne

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i z trzech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójną ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników.

Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

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

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

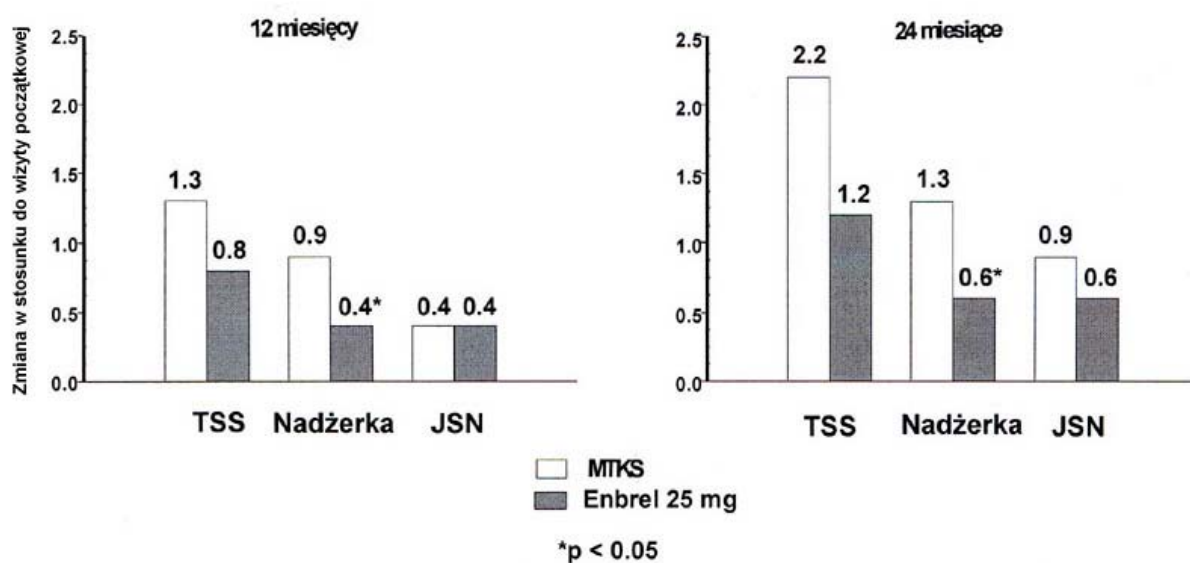
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywalna ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym, porównywała skuteczność produktu Enbrel i metotreksatu u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany dwa razy dziennie podskórnie w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich dwóch próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej pacjenci mieli średni stopień utraty czynności

stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44 % pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w II roku badania.

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE PRODUKTU ENBREL WOBEC METOTREKSATU U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM MNIEJ NIŻ 3 LATA.



W innym aktywnie kontrolowanym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatooidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie

metotreksatem (7,5 do 20 mg mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrelu i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na ostatni jeden lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

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

WYNIKI KLINICZNEJ SKUTECZNOŚCI W 12 MIESIĄCU: PORÓWNANIE MIĘDZY
PRODUKTEM ENBREL, METOTREKSATEM I PRODUKTEM ENBREL W
POŁĄCZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENÓW Z REUMATOIDALNYM
ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 MIESIĘCY DO 20 LAT.

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^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			
Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52 tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remisja ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52 tydzień	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nie odpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS .

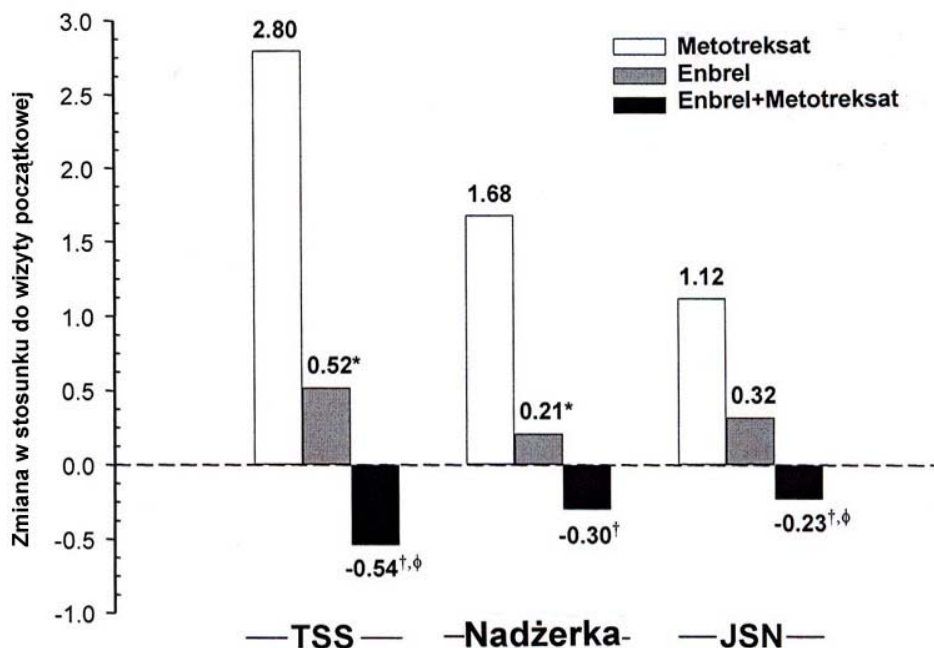
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1.6

Porównanie p-wartość: † = p < 0.05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec

metotreksatu i ϕ = p < 0.05 dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

PROGRESJA W OCENIE RADIOGRAFICZNEJ: PORÓWNANIE MIĘDZY PRODUKTEM ENBREL I METOTREKSATEM WOBEC PRODUKTU ENBREL W SKOJARZENIU Z METOTREKSATEM U PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW TRWAJĄCYM OD 6 DO 20 LAT (WYNIKI PO 12 MIESIĄCU)



Porównanie p-wartość: *= $p < 0,05$ dla porównania produktu Enbrel wobec metotreksatu, † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat wobec metotreksatu i φ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat wobec produktu Enbrel

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profil bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel porównywano w ósmym tygodniu jako wpływ na łagodzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów; dane w 16 tygodniu leczenia nie były porównywalne dla dwóch rodzajów terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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

ODPOWIEDZI ACR PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIEM STAWÓW UZYSKANE W BADANIU KLINICZNYM KONTROLOWANYM PLACEBO

Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	% pacjentów	
	placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 miesiąc	15	59 ^b
6 miesiąc	13	50 ^b
ACR 50		
3 miesiąc	4	38 ^b
6 miesiąc	4	37 ^b
ACR 70		
3 miesiąc	0	11 ^b
6 miesiąc	1	9 ^c
PsARC		
3 miesiąc	31	72 ^b
6 miesiąc	23	70 ^b

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

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą

kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

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

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

	placebo	Etanercept
Czas	(n = 104)	(n = 101)
12 miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error (błąd statystyczny)

a.p = 0,0001

W podwójnie ślepych badaniach podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

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

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

Dorośli z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

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

tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów. U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ZESZTYWNIĄCĄCYM ZAPALENIEM STAWÓW KRĘGOSŁUPA W BADANIU KONTROLOWANYM PLACEBO		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

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

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

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

Dorośli z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Enbrel jest zalecany dla pacjentów określonych w punkcie 4.1. Grupa pacjentów z łuszczycą, która „nie odpowiada na leczenie”, została zdefiniowana poprzez odpowiedź niesatysfakcjonującą (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub nasilenie choroby podczas leczenia. Aby ocenić odpowiedź na leczenie każdą z trzech głównych dostępnych form terapii układowej, pacjenci muszą otrzymać wystarczającą dawkę w odpowiednio długim czasie terapii.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u

pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w trzech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich trzech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75 % poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

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

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

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

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

ODPOWIEDŹ PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ NA LECZENIE W BADANIU 2 i 3

Odpowiedź na leczenie	-----Badanie 2-----					-----Badanie 3-----		
	-----Enbrel-----					-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW ^c n=162 tydz.1 2	n =162 tydz.24 a	50 mg BIW n = 164 tydz.1 2	n = 164 tydz.24 a	Placebo n = 193 tydz.12	25 mg BIW n = 196 tydz.12	50 mg BIW n = 196 tydz.12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

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

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24 tygodniu badania 2., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 dwa razy w tygodniu od 13 do 24 tygodnia.

-
- b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5 stopniowej skali.
- c. BIW – dwa razy w tygodniu (ang. Bis in Week)

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

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

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

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel

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

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów; 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą oraz 3% osób z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie etanerceptu w surowicy oznaczano metodą ELISA, w której oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

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

krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l. Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Profil średniego stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi np. C_{max} (2,4 mg/l vs 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l vs 1,4 mg/l) i pole pod krzywą AUC (297 mgh/l vs 316 mgh/l) były porównywalne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano odpowiednio 50 mg etanerceptu raz w tygodniu (n=21) i 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml raz w tygodniu jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (N=48) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ i $474 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby. Występowanie u chorego zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Metotreksat nie wpływa na farmakokinetykę etanerceptu. Nie badano wpływu produktu Enbrel na farmakokinetykę metotreksatu u człowieka.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Chlorowodorek L-argininy
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących niezgodności, produktu Enbrel nie należy mieszać z innymi produktami medycznymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.
Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 ampułko-strzykawek produktu Enbrel i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać aby znajdujący się w ampułko-strzykawce lek osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie gdy ampułko-strzykawka osiąga temperaturę pokojową nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead

Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia za dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000

Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

Amgen Rhode Island (ARI)
40 Technology Way
West Greenwich, Rhode Island 02817
USA

Wyeth Medica Ireland
Wyeth BioPharma Campus at Grange Castle
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant,
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

• **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał PSUR corocznie w kwietniu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4 fiolki z proszkiem

4 ampułko-strzykawki z rozpuszczalnikiem 1 ml

8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Produkt można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/001

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Enbrel 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOŁCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie podskórne
Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Enbrel
1 ml wody do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XX/YYYY

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XX/YYYY

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki produktu Enbrel:

Proszek: Mannitol, sacharoza, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
4 fiolki z proszkiem
8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Produkt można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/002

13. NUMER SERII

Nr serii

Wyeth

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do podania produktu Enbrel będzie potrzebny także 1 ml wody do wstrzykiwań oraz strzykawka

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enbrel 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4 fiolki z proszkiem

4 ampułko-strzykawki z 1 ml rozpuszczalnika

4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

4 nasadki na fiolkę

8 gazików nasączonych alkoholem

8 fiolek z proszkiem

8 ampułko-strzykawek z 1 ml rozpuszczalnika

8 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

8 nasadek na fiolkę

16 gazików nasączonych alkoholem

24 fiolki z proszkiem

24 ampułko-strzykawki z 1 ml rozpuszczalnika

24 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań

24 nasadki na fiolkę

48 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Produkt można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/003 4 fiołki
EU/1/99/126/004 8 fiołek
EU/1/99/126/005 24 fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enbrel 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOŁCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Enbrel
1 ml wody do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/006-008 (opakowanie „vial pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki produktu Enbrel:

Proszek: Mannitol, sacharoza, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 fiolki z proszkiem

4 gaziki nasączone alkoholem

4 fiolki z proszkiem

8 gazików nasączonych alkoholem

12 fiolek z proszkiem

24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Produkt można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/006 - 2 fiołki
EU/1/99/126/007 - 4 fiołki
EU/1/99/126/008 - 12 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do podania produktu Enbrel będzie potrzebny także 1 ml wody do wstrzykiwań oraz strzykawka

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enbrel 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOŁCE – EU/1/99/126/006-008 (opakowanie „vial pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/006-008 (opakowanie „vial pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:
Proszek: Mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2 fiolki z proszkiem
2 ampułko-strzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
2 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
2 nasadki na fiolkę
4 gaziki nasączone alkoholem

4 fiolki z proszkiem
4 ampułko-strzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

12 fiolek z proszkiem
12 ampułko-strzykawek z 1 ml rozpuszczalnika
12 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
12 nasadek na fiolkę
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Produkt można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/009 - 2 fiołki
EU/1/99/126/010 - 4 fiołki
EU/1/99/126/011 - 12 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Enbrel 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack”
50 mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/009-011
(opakowanie „convenience pack” 50 mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Enbrel
1 ml wody do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.
Po przygotowaniu roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza i trometamol
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy (dalsze informacje są podane w Ulotce dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko - strzykawce.

4 fiolki z proszkiem
4 ampułko-strzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
8 pustych strzykawek
20 igieł do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/012

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Enbrel 25 mg/ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCIE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania
u dzieci)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Enbrel
1 ml bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/013-015 (Ampułko-strzykawka 25 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka produktu Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:

Sacharoza, sodu chlorek, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

4 ampułko-strzykawki
8 gazików nasączonych alkoholem

8 ampułko-strzykawk
16 gazików nasączonych alkoholem

24 ampułko-strzykawki
48 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:

Roztwór należy wstrzykiwać gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

Wstrzykiwać powoli pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Enbrel 25 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/013-015(Ampulko-strzykawka 25
mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPULKO-STRZYKAWCE –EU/1/99/126/013-015 (Ampulko-
strzykawka 25 mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 25 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTON) - EU/1/99/126/016-018 (Ampułko-strzykawka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka produktu Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe substancje produktu Enbrel:

Sacharoza, sodu chlorek, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2 ampułko-strzykawki

4 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułko-strzykawki

8 gazików nasączonych alkoholem

12 ampułko-strzykawek

24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:

Roztwór należy wstrzykiwać gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

Wstrzykiwać powoli pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: XX/YYYY

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Wyeth Europa Ltd
Huntercombe lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Enbrel 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE –EU/1/99/126/016-018 (Ampulko-strzykawka 50
mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Wyeth Europa Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**TEKST UMIESZCZONY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE–EU/1/99/126/016-018 (Ampułko-
strzykawka 50 mg)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enbrel 50 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: XX/YYYY

4. NUMER SERII

Nr serii: XXXX

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/1,0 ml

6. INNE

Karta ostrzegawcza dla pacjenta przyjmującego lek Enbrel

Niniejsza karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel. W przypadku nie zrozumienia treści tych informacji, należy zwrócić się do lekarza z prośbą o wyjaśnienie.

- Niniejszą kartę należy pokazać każdemu lekarzowi uczestniczącemu w leczeniu pacjenta
- W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę preparatu Enbrel

Zakażenia

Enbrel może zwiększać ryzyko zakażeń, które mogą być ciężkie.

- Nie należy stosować leku Enbrel w przypadku zakażeń. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.
- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy wskazujące na zakażenia, takie jak: gorączka, utrzymujący się kaszel, utrata masy ciała lub apatia.
- Należy zbadać pacjenta, czy nie występuje gruźlica (TB). Należy poprosić lekarza aby poniżej zapisał datę i wyniki ostatniego badania dotyczącego gruźlicy:

Badanie: _____

Badanie: _____

Data: _____

Data: _____

Wyniki: _____

Wyniki: _____

- Proszę poprosić lekarza o wpisanie innych leków, które mogą zwiększyć ryzyko zakażenia.

Zastoinowa niewydolność serca

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu zastoinowej niewydolności serca i uważa, że objawy tej choroby (np. duszność lub obrzęk stóp) uległy zaostrzeniu, powinien natychmiast zwrócić się do lekarza

Inne informacje (prosimy wypełnić)

Nazwisko pacjenta: _____

Nazwisko lekarza: _____

Numer telefonu lekarza: _____

- Kartę należy zachować przez okres 2 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki preparatu Enbrel, gdyż po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel mogą wystąpić działania niepożądane.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

U dzieci i młodzieży (w wieku 4-17 lat) Enbrel może być stosowany w leczeniu **idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów** obejmującego wiele stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla dziecka.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakiegokolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza, pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka, objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u

pacjenta lub dziecka. Lekarz zdecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.

- **Zastoinowa niewydolność serca** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio; przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem.
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks:** osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną lub podejrzaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszcycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel. U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat)

Właściwe dawkowanie u dzieci będzie się zmieniało w zależności od masy ciała. Szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzenia właściwej dawki dla dziecka udziela lekarz.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL”**. Roztworu leku nie należy mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż należy

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwajać podwójnej dawki leku (dwie dawki w tym samym dniu) w celu zrównoważenia dawki pominiętej.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji i nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia

stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.

- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi jak przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilii (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).
- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. Należy pamiętać o potrzebie zniszczenia roztworu leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg to biały proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 4 fiołki zawierające pojedynczą dawkę leku, 4 ampułko-strzykawki z wodą do wstrzykiwań i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 1 679 3773

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 1802 299 384
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
Tel/ Tălr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax
: + 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

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

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia, z użyciem “prowadnika do przygotowania dawki” (znajdującego się na odwrocie tacki)**
- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- g. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- h. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Dla ułatwienia postępowania z fiolką i strzykawką z rozpuszczalnikiem zaprojektowano “prowadnik do przygotowania dawki”, umieszczony specjalnie na odwrocie tacki zawierającej fiolkę i strzykawkę. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

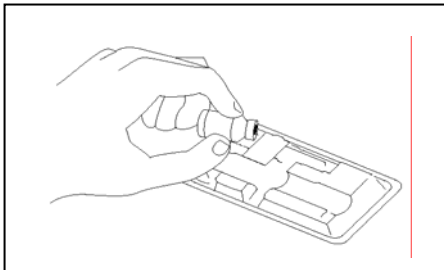
- Należy starannie umyć ręce.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
Zestaw składa się z:
 - fiolki z lekiem Enbrel*
 - ampulko-strzykawki zawierającej przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)*
 - tłoka strzykawki*
 - 2 gazików nasączonych alkoholem*
 - prowadnika do przygotowania dawki (na odwrocie tacki).*
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia, z użyciem “prowadnika do przygotowania dawki” (znajdującego się na odwrocie tacki)**

- Wyjąć zawartość tacki, a tackę odwrócić. Odrotna strona tacki stanowi “prowadnik do przygotowania dawki”. Zaprojektowano go specjalnie dla utrzymywania fiolki i strzykawki we właściwym położeniu podczas przygotowywania roztworu leku Enbrel.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.

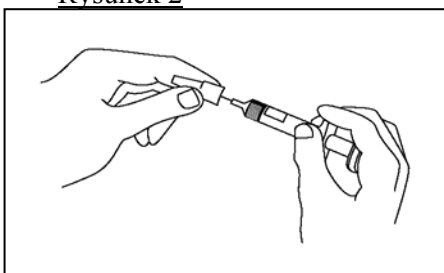
- Fiolkę z lekiem Enbrel wcisnąć do wgłębienia umieszczonego w “prowadniku do przygotowania dawki”, znajdującego się po prawej stronie oznakowania $\wedge\uparrow$; szary korek fiolki zostanie w ten sposób skierowany do środka tacki (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1



- Zdjąć ze strzykawki osłonę igły, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 2).

Rysunek 2

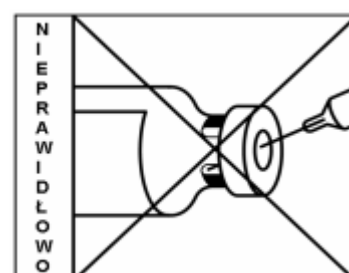
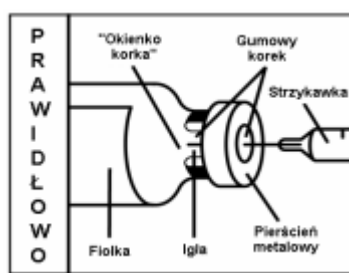
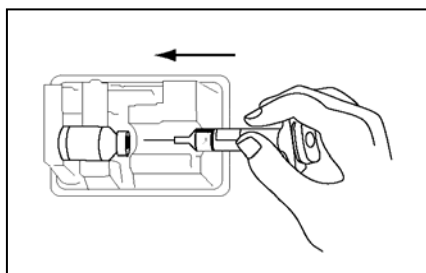


- Obrócić fiolkę tak, aby „okienko” korka było widoczne i skierowane ku górze. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną w stronę fiolki, tak aby oznaczenie na strzykawce „0,5 ml” znajdowało się nad krawędzią „prowadnika do przygotowania dawki”. Strzykawkę i igłą należy trzymać w tej pozycji tak, aby igła nie dotykała tacki. Wcisnąć strzykawkę do “prowadnika do przygotowania dawki”, aż do przebicia igłą środka szarego korka fiolki (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 4). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 5).

Rysunek 3

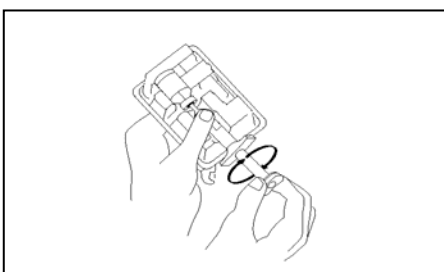
Rysunek 4

Rysunek 5



- Wsunąć tłok do strzykawki.
- Zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara obrócić tłok w strzykawce do momentu odczucia lekkiego oporu (patrz Rysunek 6).

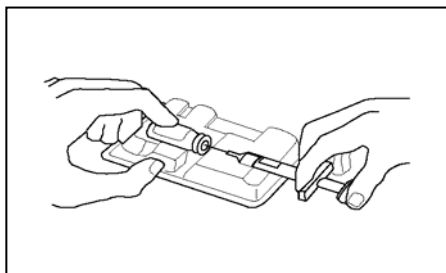
Rysunek 6



e. Dodawanie rozpuszczalnika

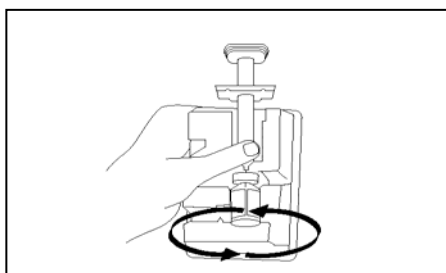
- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 7).

Rysunek 7



- Pozostawić strzykawkę w nie zmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych „prowadnikiem do przygotowania dawki” w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 8). **NIE** potrząsać „prowadnikiem do przygotowania dawki”. Oczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór leku z innego zestawu.

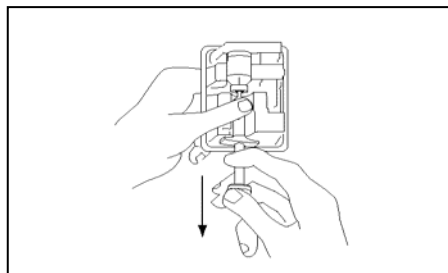
Rysunek 8



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

- Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić „prowadnik do przygotowania dawki” wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 9). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza.

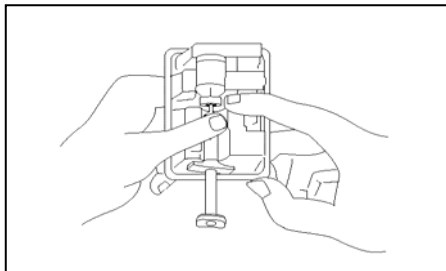
Rysunek 9



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły (patrz Rysunek 10), należy lekko pknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki

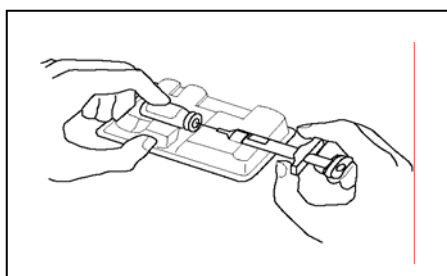
ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 10



- Wysunąć strzykawkę z „prowadnika do przygotowania dawki”. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 11).

Rysunek 11

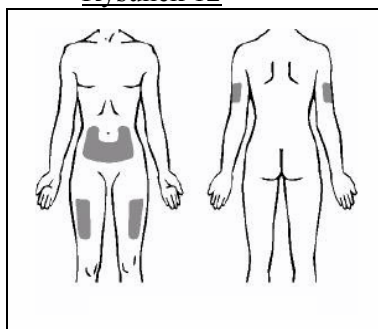


(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu– jest to normalne).

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia.(patrz Rysunek 12). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 12

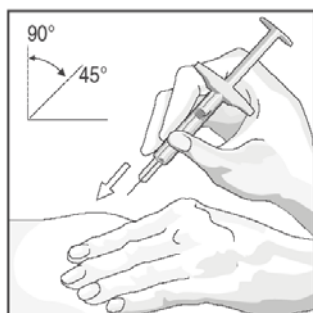


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

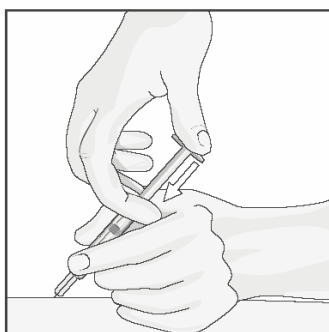
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek .
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 13). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 13



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 14)

Rysunek 14



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

h. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje?**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuję aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

U dzieci i młodzieży (w wieku 4-17 lat) Enbrel może być stosowany w leczeniu **idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów** obejmującego wiele stawów. w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla dziecka.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel; jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą; w przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakichkolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladeść należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.

- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zdecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem.
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszcycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat)

Właściwe dawkowanie u dzieci będzie się zmieniało w zależności od masy ciała. Szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzenia właściwej dawki dla dziecka udziela lekarz.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL”.** Roztworu leku nie należy mieszać w tej samej strzykawkę lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż należy

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwajać podwójnej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel może powodować działania niepożądane chociaż nie u każdego one wystąpią.

-Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp

- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia,

gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilii (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP), zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bładożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy pamiętać o potrzebie zniszczenia roztworu leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg to biały proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 4 fiolki zawierające pojedynczą dawkę leku i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 1 679 3773

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 1802 299 384
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
Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax
: + 43 1 89 114600

Magyarország
Wyeth Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

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

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie wody do wstrzykiwań**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- g. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- h. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

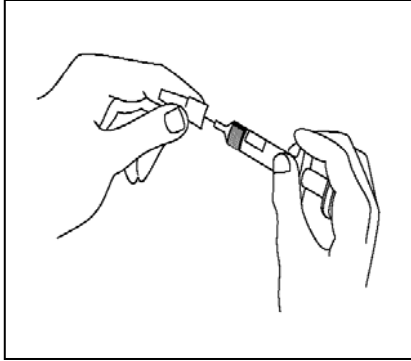
b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć fiolkę leku Enbrel z lodówki
- Konieczne będą także następujące elementy:
 - Sterylna strzykawka oraz igła (y) o 25 x 16 mm lub podobna
 - Fiolka lub ampulka z wodą do wstrzykiwań
 - 2 gaziki nasączone alkoholem
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Należy upewnić się, czy igła jest prawidłowo założona na strzykawkę. W razie wątpliwości jak zakładać igłę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Zdjąć ze strzykawki osłonę igły, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 1).

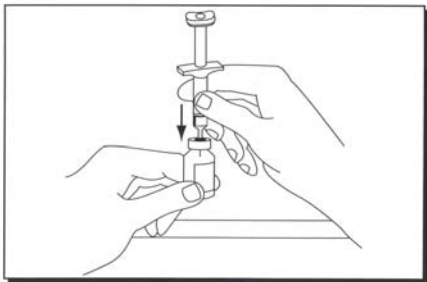
Rysunek 1



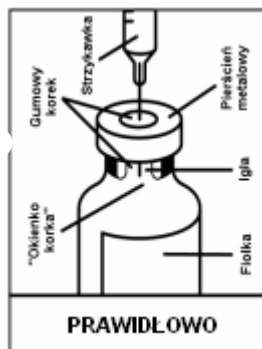
- Należy upewnić się, czy strzykawka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.
- W razie wątpliwości jak prawidłowo napełnić strzykawkę należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Należy upewnić się czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza

Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłą strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 2). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 4).

Rysunek 2



Rysunek 3



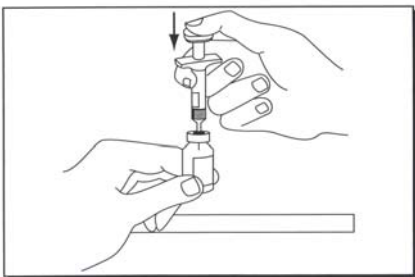
Rysunek 4



d. Dodawanie wody do wstrzykiwań

- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 5).

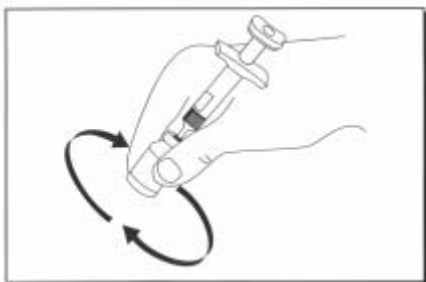
Rysunek 5



- Pozostawić strzykawkę w nie zmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 6). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel

jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór używając nowej fiolki z lekiem Enbrel, wody do wstrzykiwań, strzykawki, igły i gazików.

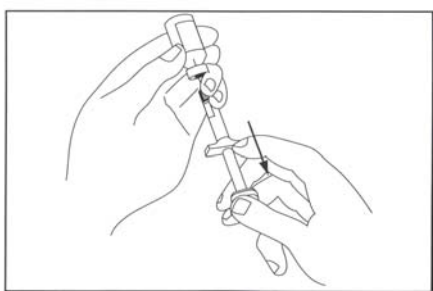
Rysunek 6



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

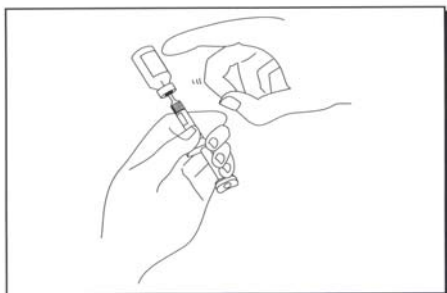
- Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 7). Gdy poziom roztworu w fiolce znacznie się obniża, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza.

Rysunek 7



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolice igły (patrz Rysunek 8), należy lekko puknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 8



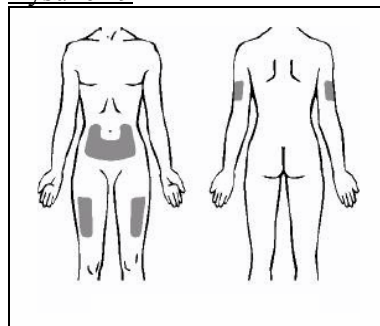
- Wysunąć igłę całkowicie z fiolki. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne).

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia. (patrz Rysunek 9). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 9

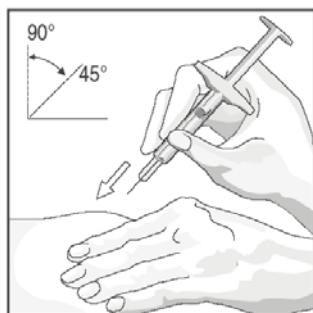


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniąta, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszcycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnie skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska ognisk łuszczycowych).

g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

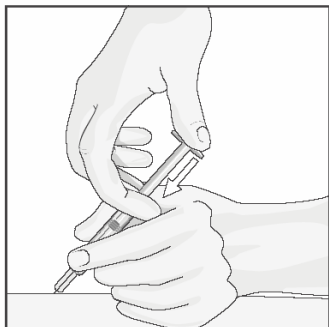
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 10). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 10



Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 11)

Rysunek 11



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

h. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuję aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U dzieci i młodzieży (w wieku 4-17 lat) Enbrel może być stosowany w leczeniu **idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów** obejmującego wiele stawów. w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla dziecka.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może

spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakiegokolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.

- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem.
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Zawsze lek Enbrel należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszcycowe zapalenie stawów, oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu. Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie w zależności od odpowiedzi na

leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12. tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat)

Właściwe dawkowanie u dzieci będzie się zmieniało w zależności od masy ciała. Szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzenia właściwej dawki dla dziecka udziela lekarz.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.”** Roztworu leku nie należy mieszać w tej samej strzykawkce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż zalecana

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwajać podwójnej dawki leku dla zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp

- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia,

gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilii (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bładożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy pamiętać o potrzebie zniszczenia roztworu leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 25 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 4, 8 lub 24 fiolki do jednorazowego użycia, 4, 8 lub 24 ampulko-strzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4, 8 lub 24 igły ze stali nierdzewnej, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę i 8, 16 lub 48 gazików do przecierania skóry przed wstrzyknięciem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 1 679 3773

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 1802 299 384
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
Tel/Tälr: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax
: + 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

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

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Umieszczenie igły w strzykawce.**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- i. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
 - 1 fiolka z lekiem Enbrel*
 - 1 ampulko-strzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)*
 - 1 igła*
 - 1 nasadka na fiolkę*
 - 2 gaziki nasączone alkoholem*
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).
-

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

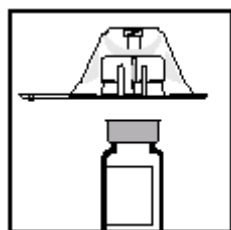
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1

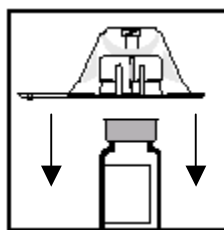


- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kołec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy poczuje się, że kołec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kołec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

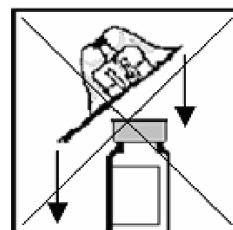


Rysunek 3.



PRAWIDŁOWO

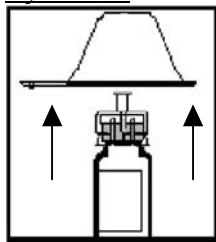
Rysunek 4.



NIEPRAWIDŁOWO

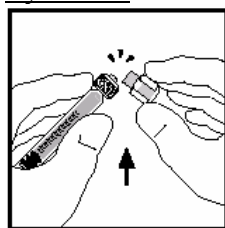
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5



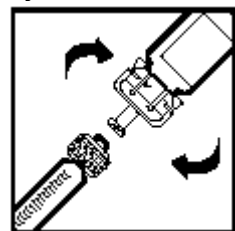
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

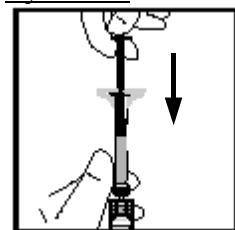
Rysunek 7



d. Dodawanie rozpuszczalnika

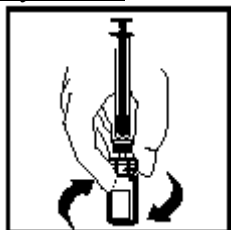
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy bardzo powoli wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

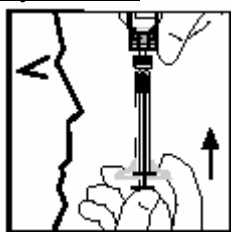
Rysunek 9



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

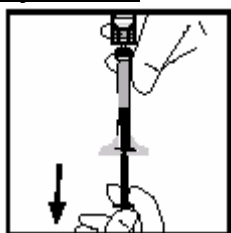
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10



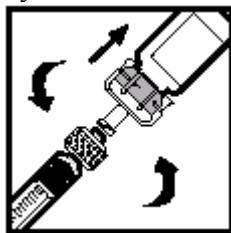
- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następną czynność.

Rysunek 11



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12



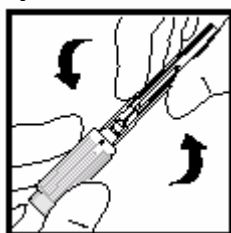
- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu– jest to normalne).

f. Umieszczenie igły w strzykawce.

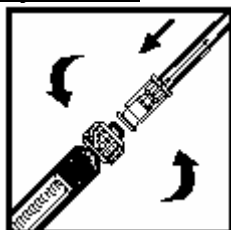
- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą ręką należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13



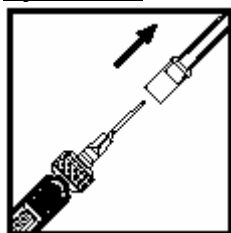
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14



- Należy ostrożnie usunąć plastikową osłonkę z igły (patrz Rysunek 15).

Rysunek 15



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

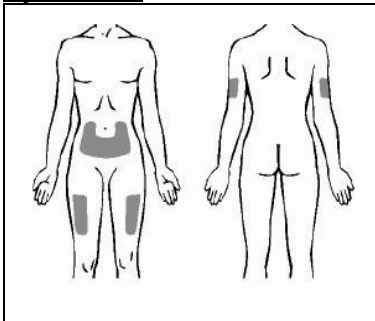
Rysunek 16



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia. (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17



- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).

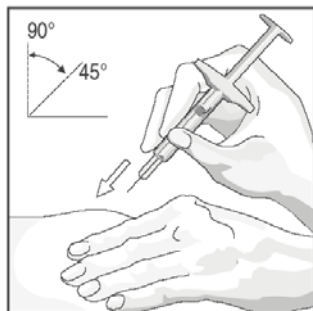
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

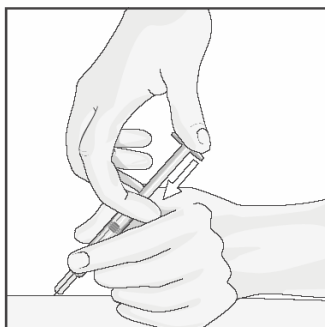
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19)

Rysunek 19



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
 - Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.
- i. Postępowanie z pozostałościami**
- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje?**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuję aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli

pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakiegokolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, u pacjenta lub dziecka lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka, objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zdecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** w trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek,

- takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem,
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg (lub mniej) dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel. Enbrel 50 mg powinien być stosowany tylko u dorosłych (powyżej 18 lat).

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszcycowe zapalenie stawów, oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel. U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu. Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.”** Roztworu leku nie należy mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż należy

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwając podwójnej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczyń i tkanek), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczek lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).
- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy pamiętać o potrzebie zniszczenia roztworu leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 50 mg zawiera 50 mg etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 2, 4 lub 12 fiolek do jednorazowego użycia i 4, 8 lub 24 gaziki do przecierania skóry przed wstrzyknięciem.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11

Ireland

Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 679 3773

Polska

Wyeth Sp. z o.o.
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

Fax: +32 10 49 48 70

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 1802 299 384
Fax: +49 251 204 1128

**България/Eesti/Latvija/Li
etuva/
Österreich/România/Slove
nija**

Wyeth-Lederle Pharma
GmbH
Tel Tãlr: + 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 Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA)<http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie wody do wstrzykiwań**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- g. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- h. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

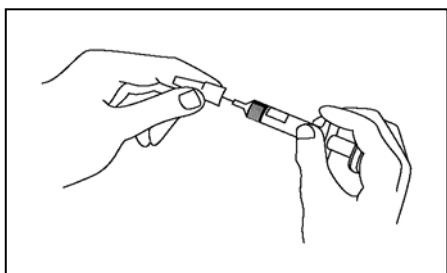
b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć fiolkę leku Enbrel z lodówki
- Konieczne będą także następujące elementy:
 - Sterylna strzykawka oraz igła (y) o 25 x 16 mm lub podobna
 - Fiolka lub ampulka z wodą do wstrzykiwań
 - 2 gaziki nasączone alkoholem
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).
-

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia,**

- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Należy upewnić się, czy igła jest prawidłowo założona na strzykawkę. W razie wątpliwości jak zakładać igłę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.

- Zdjąć ze strzykawki osłonę igły, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej



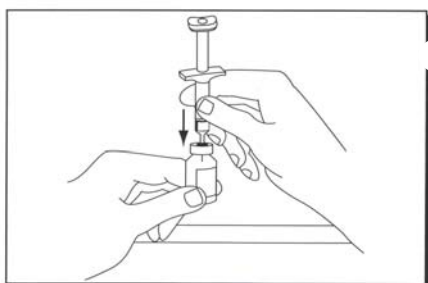
powierzchni (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1

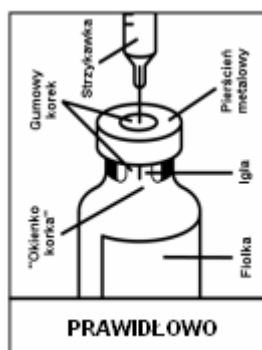
- Należy upewnić się, czy strzykawka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.
- W razie wątpliwości jak prawidłowo napełnić strzykawkę należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Należy upewnić się czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza

Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłą strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłą do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 2). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 4).

Rysunek 2



Rysunek 3



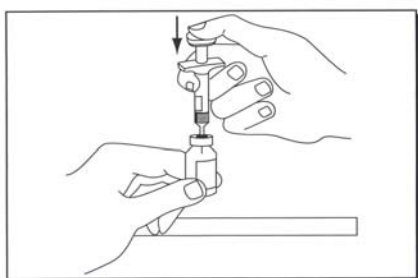
Rysunek 4



d. Dodawanie wody do wstrzykiwań

- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 5).

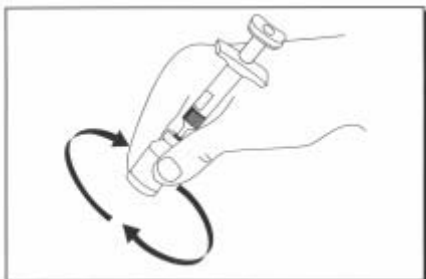
Rysunek 5



- Pozostawić strzykawkę w nie zmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 6). **NIE** potrząsać fiolką.

Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. NIE podawać leku Enbrel jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór używając nowej fiolki z lekiem Enbrel, wody do wstrzykiwań, strzykawki, igły i gazików.

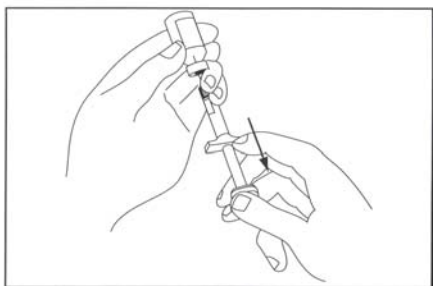
Rysunek 6



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

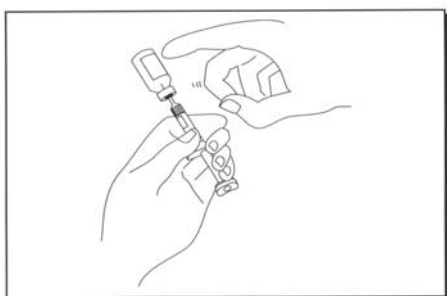
- Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 7). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki.

Rysunek 7



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolice igły (patrz Rysunek 8), należy lekko puknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 8



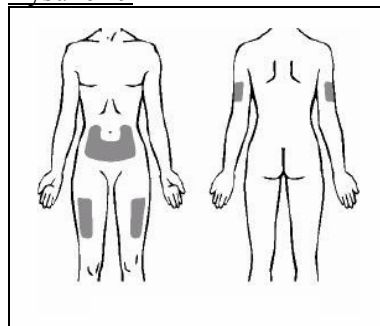
- Wysunąć igłę całkowicie z fiolki. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu– jest to normalne).

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

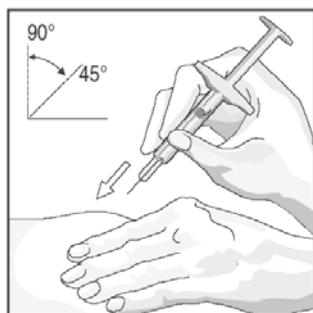
- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia.(patrz Rysunek 9). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 9



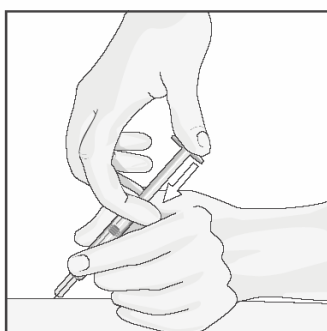
- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
 - Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).
- g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
 - Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
 - Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 10). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 10



Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 11)

Rysunek 11



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
 - Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.
- h. Postępowanie z pozostałościami**
- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakiegokolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel

- **Szczepienia:** w trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem
- **Ospa wietrzna:** w przypadku możliwości zachorowania na ospę wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg (lub mniej) dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel. Enbrel 50 mg powinien być stosowany tylko u dorosłych (powyżej 18 lat).

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów, oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu. Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.”** Roztworu leku nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż zalecana

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki.. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwajać podwójnej dawki leku dla zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

-Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczyń i naczyń), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczn lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).
- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. Należy pamiętać o potrzebie zniszczenia roztworu leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 50 mg zawiera 50 mg etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 2, 4 lub 12 fiolek do jednorazowego użycia, 2, 4 lub 12 ampulko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań, 2, 4 lub 12 igieł ze stali nierdzewnej, 2, 4 lub 12 nasadek na fiolkę i 4, 8 lub 24 gaziki do przecierania skóry przed wstrzyknięciem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

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 1802 299 384
Fax: +49 251 204 1128

**България/Eesti/Latvija/Li
etuva/
Österreich/România/Slove
nija**
Wyeth-Lederle Pharma
GmbH
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

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 679 3773

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)
AEBE
Τηλ: +357 22 817690
Φαξ: + 357 22 751855

Magyarország
Wyeth Hungary 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

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA

ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Dodawanie rozpuszczalnika**
- e. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- f. **Umieszczenie igły w strzykawce.**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- i. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
 - 1 fiolka z lekiem Enbrel*
 - 1 ampulko-strzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)*
 - 1 igła*
 - 1 nasadka na fiolkę*
 - 2 gaziki nasączone alkoholem*
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia,**

- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsła nałożonego na szyjkę fiolki (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1

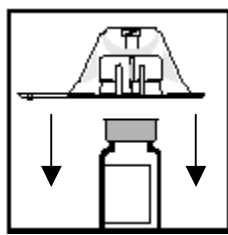


- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kolec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2)..
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę sztywno prosto w dół aż do momentu, gdy poczuje się, że kolec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kolec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

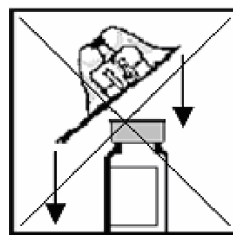


Rysunek 3.



PRAWIDŁOWO

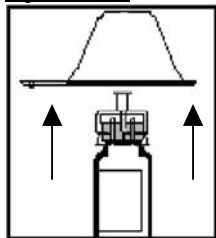
Rysunek 4.



NIEPRAWIDŁOWO

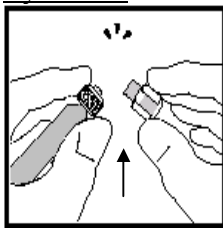
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5)

Rysunek 5



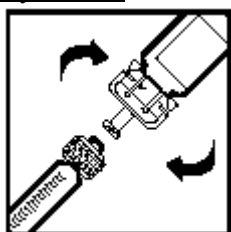
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

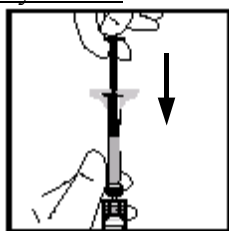
Rysunek 7



d. Dodawanie rozpuszczalnika

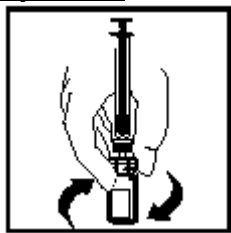
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 8). Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

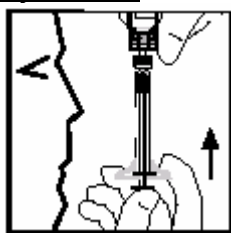
Rysunek 9



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

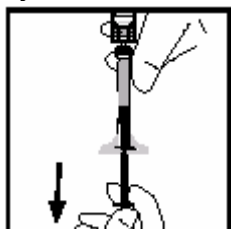
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10)

Rysunek 10



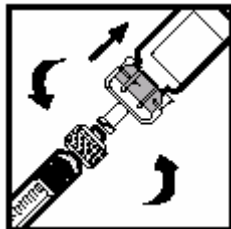
- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następane czynności.

Rysunek 11



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12



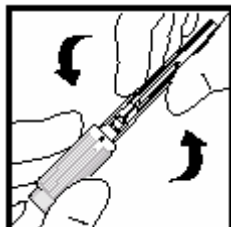
- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu– jest to normalne).

f. Umieszczenie igły w strzykawce.

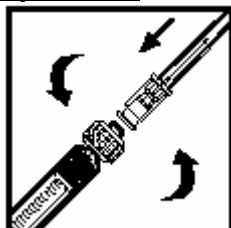
- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13



- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14



- Należy ostrożnie usunąć plastikową osłonkę z igły (patrz Rysunek 15).

Rysunek 15



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

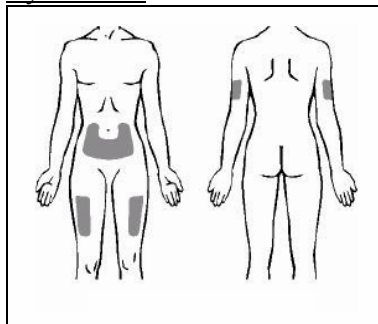
Rysunek 16



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia. (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17

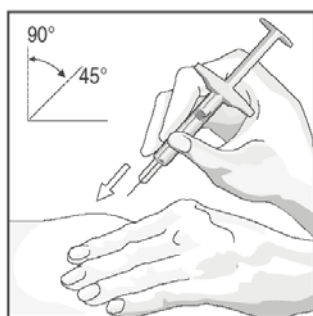


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
 - Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszcycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

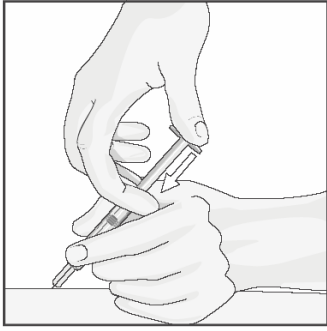
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18



Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19)

Rysunek 19



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
 - Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.
- i. Postępowanie z pozostałościami**
- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci

Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokują aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

Enbrel został przepisany dziecku w celu leczenia wielostawowego idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów obejmującego wiele stawów. Enbrel stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku 4 lat lub starszych w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat (lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu).

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią u dziecka reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju u dziecka ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą (zakażenie krwi) W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażeń:** w przypadku jakichkolwiek zakażeń u dziecka. wW przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- **U noworodków:** nie należy stosować u wcześniaków i noworodków ponieważ zawiera alkohol benzylowy.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem pediatrą.
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

- **Niemowlęta i małe dzieci:** lek Enbrel zawiera alkohol benzyłowy, który może powodować reakcje toksyczne i uczuleniowe u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat. Leku Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. Pacjentki leczone lekiem Enbrel powinny unikać zachodzenia w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem. Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Enbrel

Lek Enbrel zawiera alkohol benzyłowy, który może powodować reakcje toksyczne i uczuleniowe u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat. Leku Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat)

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Właściwe dawkowanie u dzieci będzie się zmieniało w zależności od masy ciała. Szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzenia właściwej dawki dla dziecka udziela lekarz.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.”** Roztworu leku nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż zalecana

Jeżeli zastosuje się większą dawkę leku Enbrel niż należy (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku u dziecka należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli opiekun pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podawać dziecku podwójnej dawki leku dla zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bledź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg

- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się z dzieckiem do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilii (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).
- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po przygotowaniu roztworu Enbrel roztwór może być przechowywany w lodówce (2°C - 8°C) do 14 dni.

Jeżeli stosuje się przygotowany wcześniej, przechowywany w lodówce roztwór leku Enbrel, przed użyciem należy poczekać 15 – 30 minut aby znajdujący się w fiolce lek osiągnął temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.”**

Nie należy stosować roztworu jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub białozółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. N

Każda fiolka leku Enbrel powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki u tego samego pacjenta.

Jeżeli w fiolce znajduje się niewystarczająca ilość roztworu do zastosowania drugiej dawki, należy wyrzucić fiolkę i utworzyć nowy zestaw.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg/ml zawiera 25 mg etanerceptu. Po przygotowaniu roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

Inne składniki to;

Proszek: Mannitol, sacharoza, trometamol

Rozpuszczalnik: Woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel to biały proszek i rozpuszczalnik do stosowania u dzieci. Każde opakowanie zawiera 4 fiolki, 4 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 8 pustych strzykawek, 20 igieł oraz 24 gaziki nasączone alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Wyeth Pharmaceuticals
S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 10 49 47 11
Fax: +32 10 49 48 70

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 1802 299 384
Fax: +49 251 204 1128

**България/Eesti/Latvija/Li
etuva/
Österreich/România/Slove
nija**
Wyeth-Lederle Pharma
GmbH
Tel/ Tâlr: + 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

Ireland
Wyeth Pharmaceuticals
Tel: + 353 1 449 3500
Fax: + 353 1 679 3773

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 Hungary 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

Polska
Wyeth Sp. z o.o
Tel: +48 22 457 1000
Fax: + 48 22 457 1001

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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

- a. **Wprowadzenie**
- b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**
- c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**
- d. **Umieszczenie igły w strzykawce**
- e. **Dodawanie rozpuszczalnika do proszku**
- f. **Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**
- g. **Wybór miejsca wstrzyknięcia**
- h. **Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel**
- i. **Przechowywanie roztworu leku Enbrel pomiędzy podaniem kolejnych dawek**
- j. **Pobieranie drugiej dawki roztworu leku Enbrel z przygotowanej wcześniej fiolki**
- k. **Postępowanie z pozostałościami**

a. **Wprowadzenie**

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz pediatra lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących ilości leku i techniki prawidłowego wykonywania wstrzyknięć leku. Opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku dziecku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami. W celu zapoznania się z instrukcją jak przechowywać lek Enbrel należy przeczytać punkt 5.

b. **Czynności przed wstrzyknięciem leku**

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć 1 zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku Enbrel z lodówki Należy zastąpić inne zestawy w lodówce. Zestaw powinien zawierać wszystkie elementy niezbędne do przygotowania jednej dawki. Zestaw składa się z elementów wymienionych poniżej. Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
 - 1 fiolki zawierającej proszek Enbrel*
 - 1 ampulko-strzykawki zawierającej przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik*
 - 2 pustych strzykawek*
 - 5 igieł*
 - 6 gazików nasączonych alkoholem*
- W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. **Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia**

- Wyjąć fiolkę z lekiem Enbrel z zestawu..
- Usunąć różową plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsła nałożonego na szyjkę fiolki (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1



- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
 - Umieścić fiolkę pionowo na czystej, płaskiej powierzchni.
- Odkręcić nasadkę strzykawki zawierającej rozpuszczalnik uważając, aby nie dotknąć zakończenia strzykawki ani żadnej innej powierzchni.

d. Umieszczenie igły w strzykawce

- Wyjąć jedną z igieł z zestawu. Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku aby zachować sterylność. Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą ręką należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania.
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 2).

Rysunek 2



- Należy ostrożnie usunąć plastikową osłonkę z igły (patrz Rysunek 3).

Rysunek 3

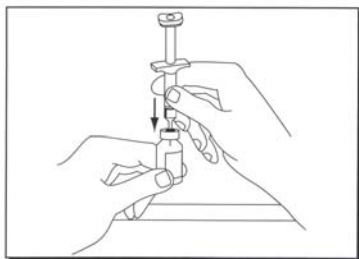


e. Dodawanie rozpuszczalnika do proszku

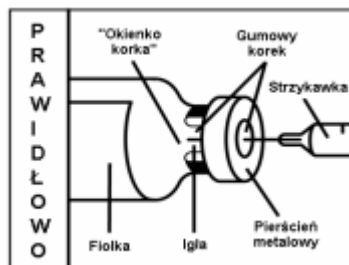
- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego

korka fiolki (patrz Rysunek 4). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 5). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 6).

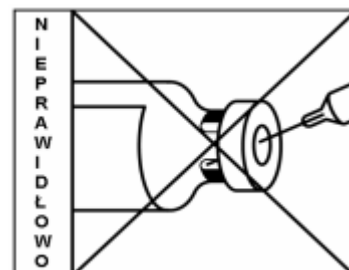
Rysunek 4



Rysunek 5

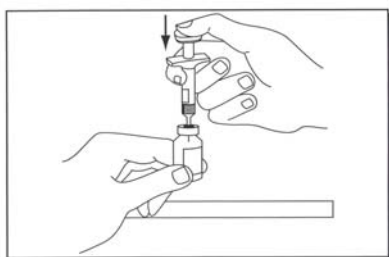


Rysunek 6



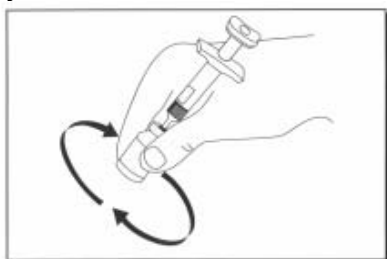
- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 7).

Rysunek 7



- Pozostawić strzykawkę w nie zmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 8). **NIE** potrząsać „prowadnikiem do przygotowania dawki”. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiołce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel jeżeli cały proszek zawarty w fiołce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór leku z innego zestawu.

Rysunek 8



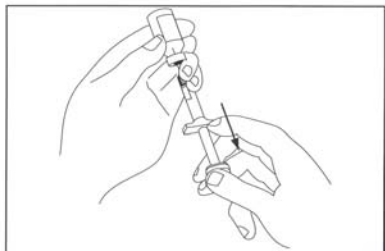
- Usunąć strzykawkę po rozpuszczalniku i igłę z fiolki i wyrzucić.

f. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

- Lekarz lub jego personel pomocniczy poinformuje jaką ilość roztworu należy pobrać z fiolki. Jeżeli lekarz nie udzielił takiej informacji, należy się z nim skontaktować.
- Należy wziąć jedną pustą strzykawkę z zestawu i zdjąć plastikową osłonkę. Należy uważać, aby nie dotknąć niczego zakończeniem strzykawki.
- Należy wziąć nową igłę z zestawu i połączyć ją ze strzykawką w taki sam sposób jak strzykawkę z rozpuszczalnikiem (patrz punkt d. **Umieszczenie igły w strzykawce**).

- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić na płaskiej powierzchni, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki. Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły. Nie należy ustawiać igły pod kątem gdyż może to spowodować wygięcie igły i (lub) uniemożliwić prawidłowe pobranie roztworu z fiolki. Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić fiolkę na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 9).

Rysunek 9



- Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze.
- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły (patrz Rysunek 10), należy lekko puknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 10

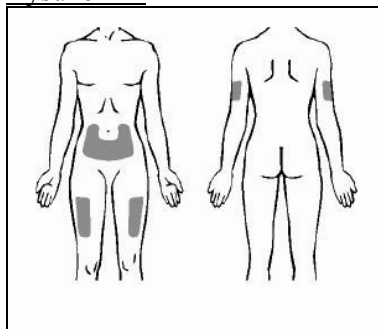


- Wysunąć igłę z fiolki. Jeżeli pobrano za dużo roztworu z fiolki nie należy ponownie umieszczać usuniętej igły w strzykawce. Jeżeli w strzykawce znajduje się za dużo roztworu, należy umieścić strzykawkę z igłą na wysokości oczu i delikatnie naciskać tłok do czasu stwierdzenia, że w strzykawce znajduje się prawidłowa ilość roztworu. Igłę należy zdjąć i wyrzucić..
- Należy wziąć nową igłę z zestawu i połączyć ją ze strzykawką w taki sam sposób jak opisano powyżej (patrz punkt d. **Umieszczenie igły w strzykawce**). Będzie to igła, której należy użyć do wstrzykiwania leku Enbrel.

g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia.(patrz Rysunek 11). Jeśli dziecko wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia

Rysunek 11

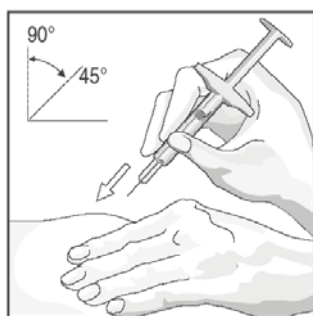


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **NIE** wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli dziecko choruje na łuszcycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

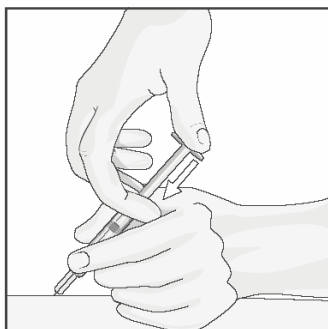
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczone miejsce wstrzyknięcia wyschnie, jedną ręką delikatnie ująć oczyszczoną skórę i mocno ją przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 12). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 12



Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 13)

Rysunek 13



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Przechowywanie roztworu leku Enbrel pomiędzy podaniem kolejnych dawek

- Jeżeli lekarz poinformował, że można pobrać dwie dawki z fiolki z lekiem Enbrel, pomiędzy pobraniem pierwszej i drugiej dawki roztwór musi być przechowywany w lodówce (2°C – 8°C). Fiolka, pomiędzy pobraniem pierwszej i drugiej dawki, musi być przechowywana w pozycji pionowej w lodówce.
- Każda fiolka leku Enbrel 25 mg/ml powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki u tego samego dziecka.

j. Pobieranie drugiej dawki roztworu leku Enbrel z przygotowanej wcześniej fiolki

- Wyjąć roztwór leku Enbrel z lodówki. Przed użyciem należy poczekać 15 – 30 minut aby znajdujący się w fiolce lek osiągnął temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).
- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiegokolwiek innej powierzchni.
Aby przygotować drugą dawkę leku z fiolki należy zastosować się do instrukcji podanej w punkcie **f. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki**, używając innej pustej strzykawki, igieł i wacików z zestawu
- Jeżeli w fiolce znajduje się niewystarczająca ilość roztworu do zastosowania drugiej dawki, należy wyrzucić fiolkę i otworzyć nowy zestaw.
- Po pobraniu drugiej dawki leku Enbrel z fiolki, należy wyrzucić fiolkę (nawet jeśli w środku znajduje się płyn).

k. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuję aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

U dzieci i młodzieży (w wieku 4-17 lat) Enbrel może być stosowany w leczeniu **idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów** obejmującego wiele stawów. w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla dziecka.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakichkolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub błądź należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.

- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel
- **Szczepienia:** zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem.
- **Ospa wietrzna:** w przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Enbrel

Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z uczuleniem na lateks należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem ponieważ osłonka igły jest wykonana z lateksu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa

razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu. Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12. tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 4 do 17 lat)

Właściwe dawkowanie u dzieci będzie się zmieniało w zależności od masy ciała. Jest to strzykawka jednorazowa przeznaczona dla pacjentów ważących 62,5 kg lub więcej. Dostępne są fiołki zawierające 25 mg, do stosowania u dzieci, z których można pobrać dawkę mniejszą niż 25 mg. Szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki dla dziecka udziela lekarz.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.” Roztworu leku nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż zalecana

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Jeżeli pacjent pominie dawkę leku i przypomni sobie o tym w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku nie należy podwajać podwójnej dawki leku dla zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek,

krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilii (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy **pozostawić roztwór leku Enbrel aby osiągnął temperaturę pokojową (15 do 30 minut)**. Po przygotowaniu roztworu Enbrel wskazane jest natychmiastowe jego zużycie.

Należy upewnić się, czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, nie należy go wstrzykiwać. Należy użyć innej ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda ampułko-strzykawka leku zawiera 0,5 ml rozpuszczalnika dla 25 mg etanerceptu.

Inne składniki to: sacharoza, chlorek sodu, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 4, 8 lub 24 ampułko-strzykawki i 8, 16 lub 48 gazików do przecierania skóry przed wstrzyknięciem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 1 679 3773

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 1802 299 384
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
Tel/Tääl: + 43 1 89 1140
Факс/Faks/Fakss/Faksas/Fax
: + 43 1 89 114600

Magyarország

Wyeth Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

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

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA)<http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

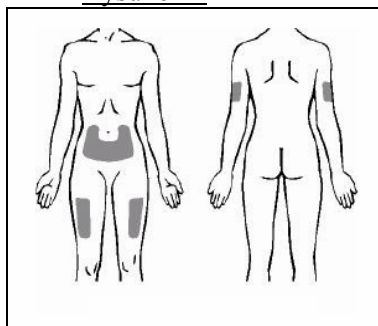
1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułko-strzykawkę z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Wyjąć jedną ampułko-strzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułko-strzykawką zawierającą lek Enbrel. Pudełko zawierające pozostałe ampułko-strzykawkę należy włożyć z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Enbrel. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku Enbrel należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.
3. Należy pozostawić od 15 do 30 minut roztwór leku Enbrel w strzykawce aby osiągnął temperaturę pokojową. NIE zdejmować osłonki igły podczas gdy Enbrel osiąga temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchenke mikrofalowej lub gorącej wodzie).
4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem i bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
6. Należy upewnić się, czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, nie należy go wstrzykiwać. Należy użyć innej ampułko-strzykawkę i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Etap 2: Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel z użyciem ampułko-strzykawkę obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia. (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje

samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1



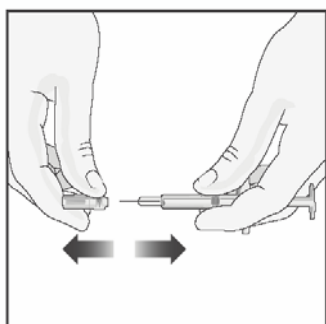
2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. **Nie** wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne.)
3. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska łuszczycy).

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Należy podnieść ampułko-strzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekreślać ją podczas jej usuwania.

Po usunięciu osłonki igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

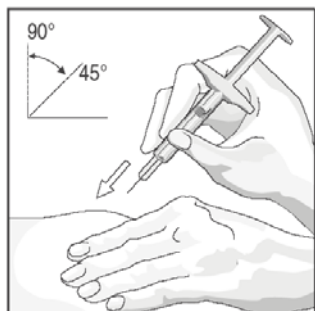
Rysunek 2



2. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni

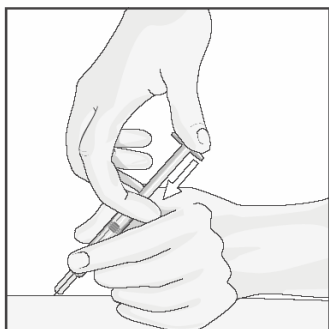
kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4)

Rysunek 4



6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg; roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce Etanercept

Należy zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel
- Należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony).**

1. CO TO JEST ENBREL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Etanercept, substancja czynna leku Enbrel, jest zbudowany z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Etanercept powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym schorzeniom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, Enbrel może być stosowany pojedynczo jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powodował spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Enbrel nie jest skuteczny w leczeniu ziarniniakowości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ENBREL

Leku Enbrel nie należy stosować u pacjentów w tym dzieci w przypadkach:

- **Uczulenia:** w przypadku uczulenia pacjenta lub dziecka na etanercept lub jakiegokolwiek inny składnik leku Enbrel. Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią, u pacjenta lub dziecka, reakcje alergiczne takie jak uciski w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, proszę nie wstrzykiwać ponownie leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- **Ciężkiego zakażenia krwi:** w przypadku niebezpieczeństwa rozwoju, u pacjenta lub dziecka, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem,
- **Zakażeń:** w przypadku jakiegokolwiek zakażeń u pacjenta lub dziecka. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Przypadki, w których należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel:

- **Zakażenia lub zabiegi chirurgiczne:** w przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może życzyć sobie kontrolowania przebiegu leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia/cukrzyca:** należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia,
- **Zakażenia i kontrola:** Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania preparatu Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania, objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych preparatem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań należy odnotować w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby pacjent lub dziecko poinformowało czy kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii z użyciem preparatu Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia preparatem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** w przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bledność należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Każdy z objawów przedmiotowych i podmiotowych może wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń składu krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel

- **Szczepienia:** w trakcie stosowania leku Enbrel nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Przeprowadzanie jakichkolwiek szczepień dziecka w trakcie leczenia lekiem Enbrel powinno być konsultowane z lekarzem
- **Ospa wietrzna:** w przypadku możliwości zachorowania na ospę wietrzną podczas stosowania leku Enbrel należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.

Stosowanie leku Enbrel z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Enbrel z jedzeniem i pićm

Lek Enbrel może być stosowany z jedzeniem i pićm.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety ciężarne nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Enbrel

Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z uczuleniem na lateks należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem ponieważ osłonka igły jest wykonana z lateksu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ENBREL

Lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel. Enbrel 50 mg powinien być stosowany tylko u dorosłych (powyżej 18 lat).

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca zwykła, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zwykłą dawką jest 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

U pacjentów dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) lekarz może przepisać 50 mg podawane dwa razy w tygodniu do 12. tygodnia. Następnie można zmniejszyć dawkę do 25 mg dwa razy w tygodniu. Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli Enbrel nie wpływa na poprawę stanu pacjenta po 12 tygodniach

leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL.” Roztworu leku nie należy mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Postępowanie w przypadku zastosowania większej dawki leku Enbrel niż zalecana

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po preparacie (pudełko lub fiolkę), nawet jeżeli jest ono puste.

Postępowanie w przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonym dniu. Nie należy podwajać podwójnej dawki leku dla zrównoważenia dawki pominiętej (dwie dawki w tym samym dniu).

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Enbrel, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

-Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- trudności w połykaniu lub oddychaniu
- obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania/drgania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują niezbyt często. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi** takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyji lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

Są to rzadkie lub niezbyt częste działania niepożądane ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne objawy niepożądane

Podane poniżej objawy niepożądane i częstość ich występowania (prawdopodobieństwo wystąpienia) zaobserwowano u dorosłych pacjentów. Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych.

- **Bardzo częste** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia są bardzo częste ale po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów): reakcje alergiczne: gorączka, swędzenie, przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie przeciwciał)
- **Niezbyt częste** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia), zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczyńioruchowy), mała liczba płytek krwi, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące), wysypka, zapalenie lub bliznowacenie płuc.
- **Rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie, jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych, zaburzenia układu nerwowego (z objawami takimi przy stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia, gruźlica, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca, napady drgawkowe, toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie), zapalenie naczyń krwionośnych, mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofilów (rodzaj krwinek białych), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).
- **Bardzo rzadkie** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10000 pacjentów): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ENBREL

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Enbrel po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na kartoniku.

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

Po wyjęciu z lodówki **należy pozostawić roztwór leku Enbrel aby osiągnął temperaturę pokojową (15 do 30 minut)**. Wskazane jest natychmiastowe jego zużycie.

Należy upewnić się, czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, nie należy go wstrzykiwać. Należy użyć innej ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda ampułko-strzykawka 1,0 rozpuszczalnika dla 50 mg etanerceptu.

Inne składniki to: sacharoza, chlorek sodu, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie leku zawiera 2, 4 lub 12 ampułko-strzykawkę i 4, 8 lub 24 gaziki do przecierania skóry przed wstrzyknięciem. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Wytwórca

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

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 1 679 3773

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 1802 299 384
Fax: +49 251 204 1128

**България/Eesti/Latvija/Li
etuva/
Österreich/România/Slove
nija**

Wyeth-Lederle Pharma
GmbH
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 Hungary 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 1628 415330
Fax: + 44 1628 414802

Data zatwierdzenia ulotki :

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWYWANIA I WSTRZYKIWANIA ROZTWORU LEKU ENBREL

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

Etap 4.: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi lub jego opiekunowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent lub jego opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

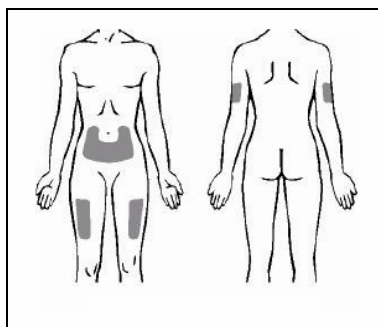
1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułko-strzykawkę z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Wyjąć jedną ampułko-strzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułko-strzykawką zawierającą lek Enbrel. Pudełko zawierające pozostałe ampułko-strzykawkę należy włożyć z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Enbrel. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku Enbrel należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.
3. Należy pozostawić od 15 do 30 minut roztwór leku Enbrel w strzykawce aby osiągnął temperaturę pokojową. NIE zdejmować osłonki igły podczas gdy Enbrel osiąga temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchenke mikrofalowej lub gorącej wodzie).
4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem i bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
6. Należy upewnić się, czy roztwór w ampułko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, nie należy go wstrzykiwać. Należy użyć innej ampułko-strzykawkę i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknąć leku Enbrel z użyciem ampułko-strzykawkę obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia. (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje

samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1



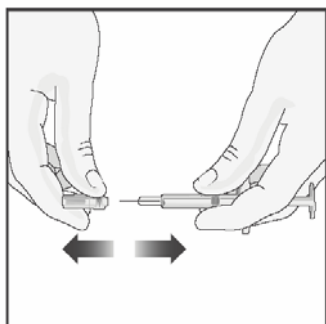
2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne).
3. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca zaczerwienione, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska łuszczycy).

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Należy podnieść ampułko-strzykawkę z powierzchni, na której leży. . Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekręcać nią podczas jej usuwania.**

Po usunięciu osłonki igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

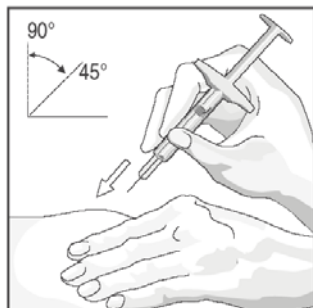
Rysunek 2



2. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę i skierować jak ołówek.

4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4)
6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

- Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno ponownie przykrywać igły osłonką. Zużytej igły i strzykawki należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.