

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține etanercept 25 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Enbrel este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Enbrel poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Enbrel este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

#### Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

### Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

### Spondilartrita axială

#### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

#### *Spondilartrita axială fără semne radiologice*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

### Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

### Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Enbrel vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Enbrel trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Enbrel este disponibil în concentrații de 10, 25 și 50 mg.

### Doze

#### *Poliartrita reumatoidă*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

#### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

### *Psoriazisul în plăci*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni.

Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiența renală și hepatică*

Ajustarea dozei nu este necesară.

#### *Vârșnici*

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Enbrel la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Artrita juvenilă idiopatică*

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

## Mod de administrare

Enbrel se administrează prin injecție subcutanată. Enbrel pulbere pentru soluție trebuie reconstituit înainte de administrare cu 1 ml solvent (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Enbrel la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate (sau declarate) în mod clar în dosarul pacientului.

#### Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Enbrel, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Enbrel trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Enbrel trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea Enbrel la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Enbrel la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispuce la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

#### Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat Enbrel s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu Enbrel, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor care prescriu Enbrel despre riscul

rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Enbrel nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înaintea începerii tratamentului cu Enbrel și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Enbrel.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Enbrel.

### Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv Enbrel. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Enbrel la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecție VHB, administrarea Enbrel trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

### Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează Enbrel. Enbrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

### Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a Enbrel și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu Enbrel. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Enbrel și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării Enbrel au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Enbrel trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

### Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Enbrel, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează

răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu Enbrel, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Enbrel și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Enbrel.

### Malignități și alte tulburări limfoproliferative

#### *Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste  $\leq 18$  ani), inclusiv Enbrel. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

#### *Cancere cutanate*

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-a administrat antagoniști de TNF, incluzând Enbrel. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

### Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Enbrel. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează Enbrel. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic

polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat Enbrel au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat Enbrel. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

#### Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Enbrel poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

#### Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu Enbrel au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Enbrel care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu Enbrel, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Enbrel trebuie oprit.

#### Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu Enbrel (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Enbrel la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

#### Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de Enbrel și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al Enbrel atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat Enbrel și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării Enbrel în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea Enbrel în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

#### Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

#### Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Enbrel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC



la pacienții care utilizau Enbrel, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea Enbrel în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel.

### Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat Enbrel sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, Enbrel nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Enbrel nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Enbrel la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

### Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu Enbrel în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat Enbrel ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Enbrel decât la cei din grupul de control. Enbrel nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

### Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu Enbrel la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit Enbrel, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

#### *Copii și adolescenți*

#### Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel (vezi Vaccinări, mai sus).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu Enbrel, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat Enbrel (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre Enbrel și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

#### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

#### Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu Enbrel, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu Enbrel sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

#### Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării Enbrel împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Enbrel și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

#### Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în

primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu Enbrel în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Enbrel administrată mamei.

#### Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femelele de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu Enbrel luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Enbrel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu Enbrel. Antagoniștii TNF, cum este Enbrel, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu Enbrel. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării Enbrel au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu Enbrel. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

##### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin

frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfactice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofiliici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoid	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subcut, sindrom lupoid		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

\* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Malignități și alte tulburări limfoproliferative*

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu Enbrel pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu Enbrel în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Enbrel. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu Enbrel. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu Enbrel în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu Enbrel, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții la locul de injectare*

Pacienții cu boli reumatice tratați cu Enbrel au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu Enbrel, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu Enbrel au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

#### *Infecții grave*

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale

intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Enbrel timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu Enbrel în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu Enbrel în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre Enbrel și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu Enbrel și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu Enbrel au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu Enbrel, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Enbrel ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu Enbrel, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat Enbrel. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

#### *Autoanticorpi*

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ( $\geq 1:40$ ) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu Enbrel (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu Enbrel care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Enbrel asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

### *Pancitopenia și anemia aplastică*

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

### *Bolile pulmonare interstițiale*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

### *Tratamentul asociat cu anakinra*

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu Enbrel și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai Enbrel, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor < 1000/mm<sup>3</sup>). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Valori crescute ale enzimelor hepatice*

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

### *Hepatita autoimună*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

### Copii și adolescenți

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu Enbrel, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu Enbrel la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind



ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m<sup>2</sup> urmată de doze subcutanate de 16 mg/m<sup>2</sup>, administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru Enbrel.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

## Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

## Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

### *Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoidale, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu Enbrel, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: Enbrel 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: Enbrel 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni;  $p < 0,01$  Enbrel față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

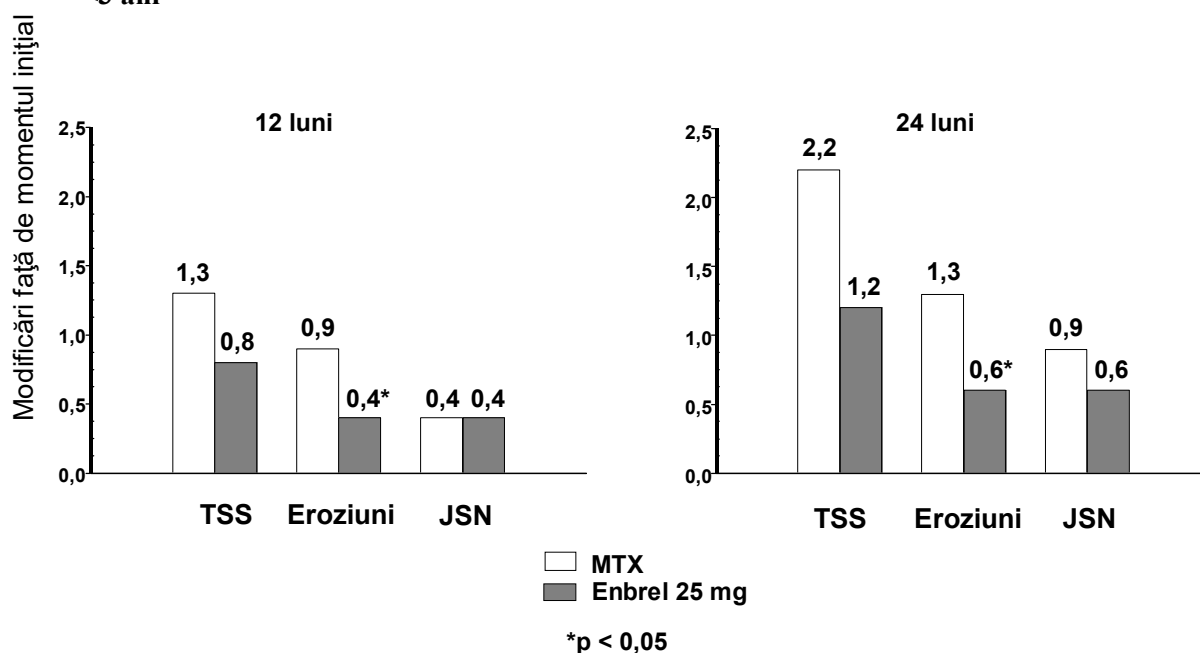
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enbrel au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Enbrel, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Enbrel a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoidale care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu Enbrel, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu Enbrel după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere.

Compararea eficacității Enbrel cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de Enbrel, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de Enbrel a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg Enbrel a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg Enbrel a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg Enbrel nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

#### Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu Enbrel și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

**Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani**

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
<b>Răspunsuri ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>SAB</b>			
Scorul la momentul inițial <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisie <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,ϕ
<b>HAQ</b>			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-răspunzători.

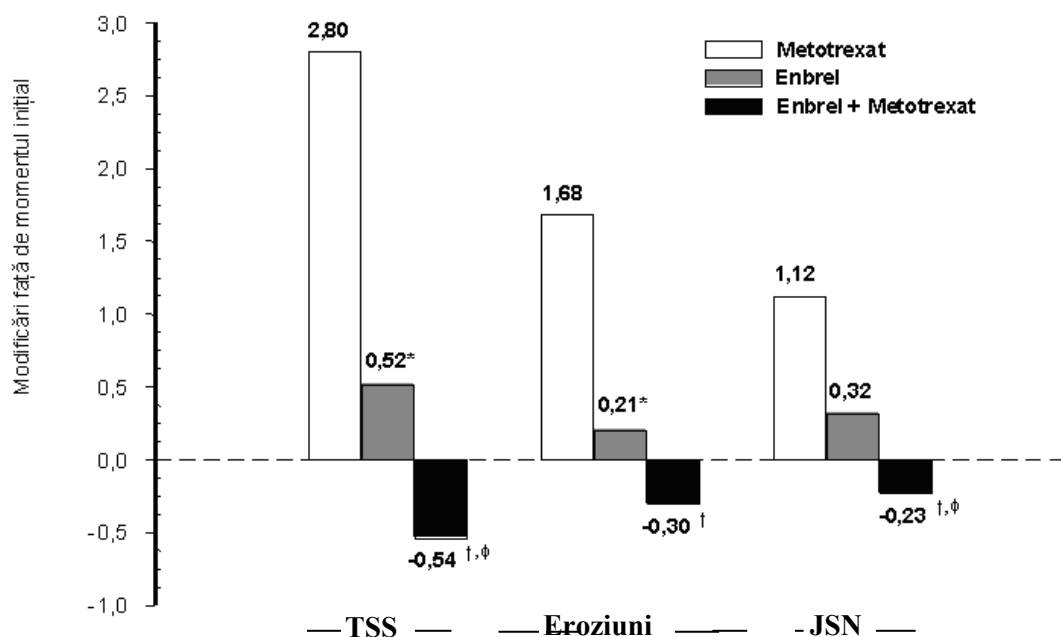
b: Valori medii ale SAB.

c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și ϕ = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Enbrel decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

## Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: \* =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și  $\phi$  =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu Enbrel față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu Enbrel sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%;  $p < 0,05$ ). Diferența dintre grupul tratat cu Enbrel în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ( $p < 0,05$ ). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu Enbrel au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

### Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența

nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de  $\geq 2$  cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de  $\geq 2$  luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de  $\leq 25$  mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

<b>Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Luna 3	15	59 <sup>b</sup>
Luna 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Luna 3	4	38 <sup>b</sup>
Luna 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Luna 3	0	11 <sup>b</sup>
Luna 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>CRAP</b>		
Luna 3	31	72 <sup>b</sup>
Luna 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu Enbrel răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Enbrel s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ( $p < 0,001$ ), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu Enbrel în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$ ).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat Enbrel comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%;  $p \leq 0,001$ ). Efectul Enbrel asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

**MODIFICAREA MEDIE ANUALĂ (ES) DE LA VALOAREA INIȚIALĂ ÎN SCORUL  
TOTAL SHARP**

Timp	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Luna 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = eroare standard.

a. p = 0,0001.

Tratamentul cu Enbrel a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea Enbrel la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

*Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă*

Eficacitatea Enbrel în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de Enbrel, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu Enbrel. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n= 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri  $\geq 30$  pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA  $\geq 30$  pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de  $\geq 20\%$  la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

<b>Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 <sup>a</sup>
3 luni	27	60 <sup>a</sup>
6 luni	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 <sup>a</sup>
3 luni	13	45 <sup>a</sup>
6 luni	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 <sup>b</sup>
3 luni	7	29 <sup>b</sup>
6 luni	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de Enbrel administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

#### *Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice*

##### Studiul 1

Eficacitatea Enbrel în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.



**Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale**

Răspunsurile clinice în perioada dublu-oarbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	Enbrel N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

\*\*ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

\*\*\*Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$ , respectiv c:  $< 0,05$ , între Enbrel și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu Enbrel (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu Enbrel a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

Enbrel a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat Enbrel au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

### Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienți cu nr-AxSpa activă, care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă, definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS), incluzând proteina C reactivă (CRP), mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN, înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP]  $> 3$  mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis Enbrel 50 mg săptămânal, plus terapie de fond stabilă cu AINS, în doză antiinflamatorie optimă tolerată, timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea, ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2, de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), mai mare

sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu Enbrel. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal, timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat  $\geq 1$  puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp, în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu Enbrel.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel și în plus, să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu Enbrel.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel a fost de 16 săptămâni (ÎI 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1, la care nu s-a oprit tratamentul, au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu Enbrel (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1),  $p < 0,0001$ .

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal, timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (ÎI 95%: 4-8 săptămâni).

#### *Pacienți adulți cu psoriazis în plăci*

Recomandările de utilizare terapeutică ale Enbrel la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea Enbrel față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct Enbrel cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea Enbrel în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa  $\geq 10\%$  din suprafața corporală și care aveau vârste  $\geq 18$  ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de Enbrel ( $n=57$ ) sau placebo ( $n=55$ ), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Enbrel a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de Enbrel de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de Enbrel sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de Enbrel, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu Enbrel au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

#### Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----		
	Placebo n = 166 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 săpt. 12	-----Enbrel---		Placebo n = 46 săpt. 12	-----Enbrel----	
		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 <sup>a</sup>	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 <sup>a</sup>		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12		50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit Enbrel 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI  $\geq$ 150% față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de Enbrel de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

#### *Anticorpi împotriva Enbrel*

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

#### Copii și adolescenți

##### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

Siguranța și eficacitatea Enbrel au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de

instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ( $< 0,2$  mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de Enbrel pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu Enbrel sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel puțin trei din șase și  $\geq 30\%$  agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca  $\geq 30\%$  agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu Enbrel au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ( $p=0,007$ ). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de  $\geq 116$  zile pentru pacienții cărora li s-a administrat Enbrel și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat Enbrel au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze Enbrel pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Enbrel în monoterapie ( $n=103$ ), Enbrel plus metotrexat ( $n=294$ ) sau metotrexat în monoterapie ( $n=197$ ) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu Enbrel, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Enbrel la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu Enbrel. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de Enbrel după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA  $\geq 3$ , cu o implicare  $\geq 10\%$  din SC și cu PASI  $\geq 12$ ).

Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra Enbrel decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

### Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a.  $p < 0,0001$  comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra Enbrel. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării Enbrel 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu Enbrel a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

### Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de Enbrel, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$ , cu o valoare a ariei de sub curbă de  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost  $C_{\text{max}}$  de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg Enbrel administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de

50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  și 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

### Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

### Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale Enbrel la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

### Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Vârșnici*

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu Enbrel al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg Enbrel/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de toxicitate cu Enbrel nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, Enbrel este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu Enbrel, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Enbrel nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Enbrel nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol (E421)

Zahăr

Trometamol

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 6 ore după reconstituire, la temperaturi de până la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 6 ore la temperaturi de până la 25°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Enbrel poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la



patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă transparentă (4 ml, sticlă de tip I) cu dopuri din cauciuc, sigilii din aluminiu și capace detașabile din plastic. Cutiile conțin 4 flacoane de Enbrel și 8 tampoane cu alcool medicinal.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Enbrel este reconstituit, înainte de utilizare, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, apoi administrat prin injecție subcutanată. Enbrel nu conține conservanți antibacterieni, de aceea soluțiile preparate cu apă pentru preparate injectabile trebuie administrate cât mai curând posibil și în decurs de 6 ore după reconstituire. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. Nu utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. În această situație, reluați operațiunea cu un alt flacon.

La punctul 7 al prospectului, „INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INJEȚIEI CU ENBREL”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 3 februarie 2000  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 februarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enbrel 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține etanercept 25 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă. Solventul este un lichid limpede, incolor.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Enbrel este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Enbrel poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Enbrel este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

#### Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

### Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

### Spondilartrita axială

#### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

#### *Spondilartrita axială fără semne radiologice*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

### Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

### Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Enbrel vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Enbrel trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Enbrel este disponibil în concentrații de 10, 25 și 50 mg.

### Doze

#### *Poliartrita reumatoidă*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficientă (vezi pct. 5.1).

#### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

### *Psoriazisul în plăci*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni.

Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiența renală și hepatică*

Ajustarea dozei nu este necesară.

#### *Vârstnici*

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Enbrel la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Artrita juvenilă idiopatică*

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

#### *Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)*

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

### Mod de administrare

Enbrel se administrează prin injecție subcutanată. Enbrel pulbere pentru soluție trebuie reconstituit

înainte de administrare cu 1 ml solvent (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Enbrel la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate (sau declarate) în mod clar în dosarul pacientului.

##### Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Enbrel, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Enbrel trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Enbrel trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea Enbrel la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Enbrel la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispuce la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

##### Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat Enbrel s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu Enbrel, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor care prescriu Enbrel despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Enbrel nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înaintea începerii tratamentului cu Enbrel și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Enbrel.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Enbrel.

### Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv Enbrel. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Enbrel la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecția cu VHB, administrarea Enbrel trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

### Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează Enbrel. Enbrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

### Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a Enbrel și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu Enbrel. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Enbrel și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării Enbrel au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Enbrel trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

### Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Enbrel, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu Enbrel, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Enbrel și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Enbrel.

#### Malignități și alte tulburări limfoproliferative

##### *Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste  $\leq 18$  ani), inclusiv Enbrel. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

##### *Cancere cutanate*

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-a administrat antagoniști de TNF, incluzând Enbrel. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

#### Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Enbrel. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează Enbrel. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat Enbrel au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai

scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat Enbrel. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

### Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Enbrel poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

### Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu Enbrel au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Enbrel care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu Enbrel, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Enbrel trebuie oprit.

### Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu Enbrel (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Enbrel la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

### Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de Enbrel și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al Enbrel atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat Enbrel și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării Enbrel în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea Enbrel în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

### Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

### Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Enbrel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau Enbrel, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două



studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea Enbrel în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel.

### Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat Enbrel sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, Enbrel nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Enbrel nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Enbrel la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

### Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu Enbrel în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat Enbrel ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Enbrel decât la cei din grupul de control. Enbrel nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

### Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu Enbrel la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit Enbrel, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

#### *Copii și adolescenți*

##### Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel (vezi Vaccinări, mai sus).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu Enbrel, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat Enbrel (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre Enbrel și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu Enbrel, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu Enbrel sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

### Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării Enbrel împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Enbrel și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

### Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarii născuți din paciente tratate cu Enbrel în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta

un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Enbrel administrată mamei.

### Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femelele de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu Enbrel luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Enbrel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu Enbrel. Antagoniștii TNF, cum este Enbrel, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu Enbrel. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării Enbrel au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu Enbrel. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupus și de vasculită.

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				inflamatorie demielinizantă , polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoide	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare,	Pirexie				

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
	echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *					

\* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Malignități și alte tulburări limfoproliferative*

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu Enbrel pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu Enbrel în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Enbrel. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu Enbrel. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu Enbrel în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu Enbrel, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții la locul de injectare*

Pacienții cu boli reumatice tratați cu Enbrel au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu Enbrel, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu Enbrel au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

#### *Infecții grave*

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Enbrel timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită,

hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu Enbrel în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu Enbrel în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre Enbrel și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu Enbrel și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu Enbrel au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu Enbrel, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Enbrel ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu Enbrel, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat Enbrel. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

#### *Autoanticorpi*

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ( $\geq 1:40$ ) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu Enbrel (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu Enbrel care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Enbrel asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

#### *Pancitopenia și anemia aplastică*

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

### *Bolile pulmonare interstițiale*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

### *Tratamentul asociat cu anakinra*

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu Enbrel și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai Enbrel, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor < 1000/mm<sup>3</sup>). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Valori crescute ale enzimelor hepatice*

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

### *Hepatita autoimună*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

### Copii și adolescenți

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu Enbrel, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu Enbrel la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți,



1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m<sup>2</sup> urmată de doze subcutanate de 16 mg/m<sup>2</sup>, administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru Enbrel.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

## Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

## Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

### *Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoidă, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu Enbrel, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: Enbrel 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: Enbrel 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni;  $p < 0,01$  Enbrel față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enbrel au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Enbrel, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Enbrel a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoidă care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

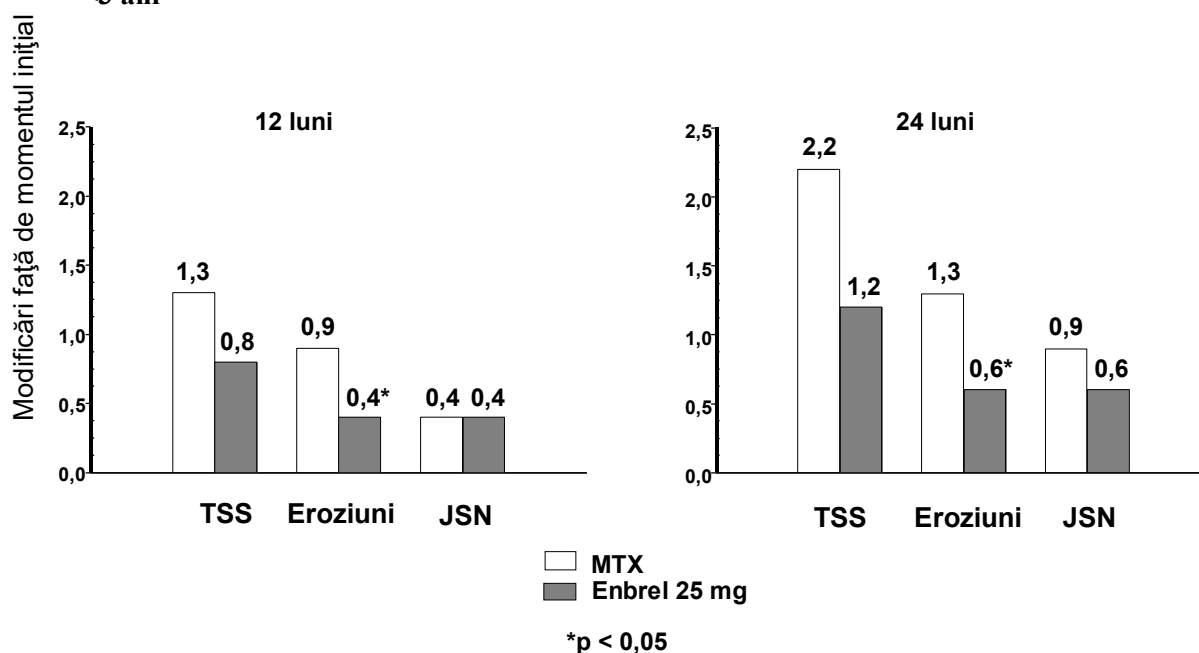
După întreruperea tratamentului cu Enbrel, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu Enbrel după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere.

Compararea eficacității Enbrel cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la

632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată < 3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de Enbrel, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de Enbrel a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg Enbrel a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg Enbrel a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg Enbrel nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

#### Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu Enbrel și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni

cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

**Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani**

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
<b>Răspunsuri ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>SAB</b>			
Scorul la momentul inițial <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remisie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.

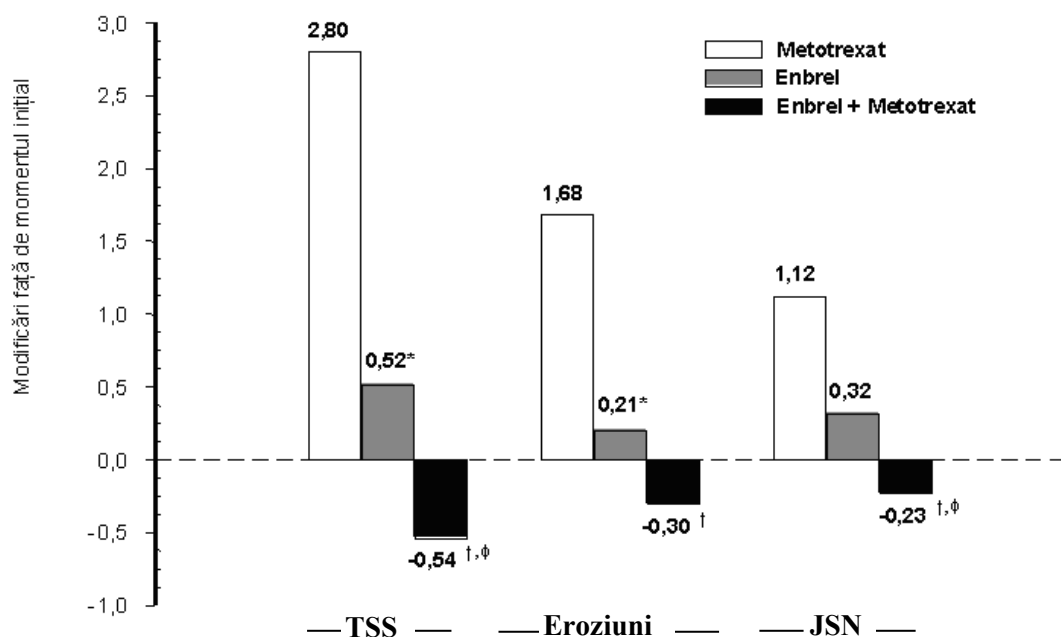
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și ϕ = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Enbrel decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

## Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: \* =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și  $\phi = p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu Enbrel față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu Enbrel sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%;  $p < 0,05$ ). Diferența dintre grupul tratat cu Enbrel în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ( $p < 0,05$ ). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu Enbrel au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

### Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența

nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de  $\geq 2$  cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de  $\geq 2$  luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de  $\leq 25$  mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

<b>Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Luna 3	15	59 <sup>b</sup>
Luna 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Luna 3	4	38 <sup>b</sup>
Luna 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Luna 3	0	11 <sup>b</sup>
Luna 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>CRAP</b>		
Luna 3	31	72 <sup>b</sup>
Luna 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu Enbrel răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Enbrel s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ( $p < 0,001$ ), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu Enbrel în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$ ).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat Enbrel comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%;  $p \leq 0,001$ ). Efectul Enbrel asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

**MODIFICAREA MEDIE ANUALĂ (ES) DE LA VALOAREA ÎNȚĂLĂ ÎN SCORUL  
TOTAL SHARP**

Timp	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Luna 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = eroare standard.

a. p = 0,0001.

Tratamentul cu Enbrel a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea Enbrel la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

*Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă*

Eficacitatea Enbrel în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de Enbrel, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu Enbrel. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n= 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri  $\geq 30$  pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA  $\geq 30$  pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de  $\geq 20\%$  la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

<b>Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 <sup>a</sup>
3 luni	27	60 <sup>a</sup>
6 luni	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 <sup>a</sup>
3 luni	13	45 <sup>a</sup>
6 luni	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 <sup>b</sup>
3 luni	7	29 <sup>b</sup>
6 luni	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de Enbrel administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

#### *Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice*

##### Studiul 1

Eficacitatea Enbrel în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.



**Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale**

Răspunsurile clinice în perioada dublu-oarbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	Enbrel N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

\*\*ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

\*\*\*Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$ , respectiv c:  $< 0,05$ , între Enbrel și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții care cărora li s-a administrat Enbrel. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu Enbrel (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu Enbrel a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

Enbrel a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat Enbrel au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

### Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienți cu nr-AxSpa activă care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS) incluzând proteina C reactivă (CRP) mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP]  $> 3$  mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis Enbrel 50 mg săptămânal plus terapie de fond stabilă cu AINS în doza antiinflamatorie optimă tolerată timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2 de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) mai mare

sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu Enbrel. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat  $\geq 1$  puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu Enbrel.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel și în plus să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu Enbrel.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel a fost de 16 săptămâni (ÎI 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1 la care nu s-a oprit tratamentul au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu Enbrel (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1),  $p < 0,0001$ .

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (ÎI 95%: 4-8 săptămâni).

#### *Pacienți adulți cu psoriazis în plăci*

Recomandările de utilizare terapeutică ale Enbrel la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea Enbrel față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct Enbrel cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea Enbrel în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa  $\geq 10\%$  din suprafața corporală și care aveau vârste  $\geq 18$  ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de Enbrel ( $n=57$ ) sau placebo ( $n=55$ ), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Enbrel a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de Enbrel de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de Enbrel sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de Enbrel, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu Enbrel au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

#### Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----		
	Placebo n = 166 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 săpt. 12	-----Enbrel---		Placebo n = 46 săpt. 12	-----Enbrel----	
		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 <sup>a</sup>	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 <sup>a</sup>		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12		50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit Enbrel 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI  $\geq 150\%$  față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din

îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de Enbrel de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

#### *Anticorpi împotriva Enbrel*

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

#### Copii și adolescenți

##### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

Siguranța și eficacitatea Enbrel au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ( $< 0,2$  mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de Enbrel pe cale subcutanată, de două

ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu Enbrel sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel puțin trei din șase și  $\geq 30\%$  agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca  $\geq 30\%$  agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu Enbrel au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ( $p=0,007$ ). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de  $\geq 116$  zile pentru pacienții cărora li s-a administrat Enbrel și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat Enbrel au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat utilizeze Enbrel pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Enbrel în monoterapie ( $n=103$ ), Enbrel plus metotrexat ( $n=294$ ) sau metotrexat în monoterapie ( $n=197$ ) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu Enbrel, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Enbrel la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu Enbrel. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de Enbrel după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA  $\geq 3$ , cu o implicare  $\geq 10\%$  din SC și cu PASI  $\geq 12$ ). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați

pentru a li se administra Enbrel decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

### Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	Enbrel 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a.  $p < 0,0001$  comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra Enbrel. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării Enbrel 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu Enbrel a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

### Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de Enbrel, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$ , cu o valoare a ariei de sub curbă de  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost  $C_{\text{max}}$  de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg Enbrel administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  și 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pentru 50 mg

Enbrel administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

### Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

### Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale Enbrel la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

### Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Vârșnici*

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu Enbrel al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg Enbrel/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și

2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu Enbrel nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, Enbrel este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu Enbrel, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Enbrel nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Enbrel nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Pulbere

Manitol (E421)

Zahăr

Trometamol

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 6 ore după reconstituire, la temperaturi de până la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 6 ore la temperaturi de până la 25°C, cu excepția cazului în care reconstituirea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.



Enbrel poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă transparentă (4 ml, sticlă de tip I) cu dopuri din cauciuc, sigilii din aluminiu și capace detașabile din plastic. Enbrel este furnizat împreună cu seringi preumplute conținând apă pentru preparate injectabile. Seringile sunt din sticlă de tip I. Cutiile conțin 4, 8 sau 24 flacoane de Enbrel, cu 4, 8 sau 24 seringi preumplute cu solvent, 4, 8 sau 24 ace, 4, 8 sau 24 adaptoare pentru flacon și 8, 16 sau 48 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Enbrel este reconstituit, înainte de utilizare, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, apoi administrat prin injecție subcutanată. Enbrel nu conține conservanți antibacterieni, de aceea soluțiile preparate cu apă pentru preparate injectabile trebuie administrate cât mai curând posibil și în decurs de 6 ore după reconstituire. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. Nu utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. În această situație, reluați operațiunea cu un alt flacon.

La punctul 7 al prospectului, „INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARAREA ȘI ADMINISTRAREA INJEȚIEI CU ENBREL”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 3 februarie 2000  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 februarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră, până la de culoare galben deschis sau maro deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Enbrel este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Enbrel poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Enbrel este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

#### Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

### Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipurii poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

### Spondilartrita axială

#### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

#### *Spondilartrita axială fără semne radiologice*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

### Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

### Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Enbrel vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Enbrel trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Enbrel este disponibil în concentrații de 10, 25 și 50 mg.

### Doze

#### *Poliartrita reumatoidă*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

#### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

#### *Psoriazisul în plăci*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiența renală și hepatică*

Ajustarea dozei nu este necesară.

##### *Vârșnici*

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

##### *Copii și adolescenți*

La copii și adolescenți, doza de Enbrel depinde de greutatea corporală a pacienților. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). În cazul pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare, poate fi administrată o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Siguranța și eficacitatea Enbrel la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

#### Mod de administrare

Enbrel se administrează prin injecție subcutanată (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Enbrel la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate (sau declarate) în mod clar în dosarul pacientului.

#### Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Enbrel, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Enbrel trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Enbrel trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea Enbrel la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Enbrel la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispuce la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

#### Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat Enbrel s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu Enbrel, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză

medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor care prescriu Enbrel despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Enbrel nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte începerii tratamentului cu Enbrel și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Enbrel.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Enbrel.

### Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv Enbrel. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înainte inițierii tratamentului cu Enbrel. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Enbrel la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Enbrel trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

### Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează Enbrel. Enbrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

### Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a Enbrel și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu Enbrel. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Enbrel și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării Enbrel au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Enbrel trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Capacul acului seringii preumplute conține latex (cauciuc natural uscat), care ar putea determina reacții de hipersensibilizare atunci când este manipulat de către persoane cu sensibilitate cunoscută sau posibilă la latex, precum și în cazul administrării Enbrel la asemenea persoane.

### Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Enbrel, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu Enbrel, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Enbrel și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Enbrel.

### Malignități și alte tulburări limfoproliferative

#### *Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste  $\leq 18$  ani), inclusiv Enbrel. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

#### *Cancere cutanate*

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând Enbrel. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții



căroră li s-a administrat Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

### Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Enbrel. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții căroră li se administrează Enbrel. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică căroră li s-a administrat Enbrel au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții căroră nu li s-a administrat Enbrel. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

### Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Enbrel poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

### Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu Enbrel au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Enbrel care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu Enbrel, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Enbrel trebuie oprit.

### Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu Enbrel (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Enbrel la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

### Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de Enbrel și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al Enbrel atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat Enbrel și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării Enbrel în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea Enbrel în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

### Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiența renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

### Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Enbrel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau Enbrel, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea Enbrel în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concludivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel.

### Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat Enbrel sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, Enbrel nu a fost eficient și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Enbrel nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Enbrel la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

### Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu Enbrel în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat Enbrel ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Enbrel decât la cei din grupul de control. Enbrel nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

### Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu Enbrel la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit Enbrel, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

#### *Copii și adolescenți*

##### Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel (vezi Vaccinări, mai sus).

## Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu Enbrel, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat Enbrel (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre Enbrel și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu Enbrel, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu Enbrel sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

### Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării Enbrel împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Enbrel și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

### Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă.

O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu Enbrel în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Enbrel administrată mamei.

#### Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu Enbrel luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Enbrel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu Enbrel. Antagoniștii TNF, cum este Enbrel, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu Enbrel. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării Enbrel au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de

demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu Enbrel. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

#### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazită)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfactice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoidale	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-				Lupus eritematos cutanat, lupus		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
scheletice și ale țesutului conjunctiv				eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

\* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Malignități și alte tulburări limfoproliferative*

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu Enbrel pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu Enbrel în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Enbrel. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu Enbrel. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu Enbrel în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu Enbrel, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

##### *Reacții la locul de injectare*

Pacienții cu boli reumatice tratați cu Enbrel au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu Enbrel, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienții cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu Enbrel au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

#### *Infecții grave*

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Enbrel timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomieliță, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu Enbrel în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu Enbrel în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre Enbrel și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu Enbrel și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu Enbrel au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomieliță, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu Enbrel, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Enbrel ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu Enbrel, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat Enbrel. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

#### *Autoanticorpi*

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ( $\geq 1:40$ ) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu Enbrel (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu Enbrel care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Enbrel asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.



Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

#### *Pancitopenia și anemia aplastică*

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

#### *Bolile pulmonare interstițiale*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

#### *Tratamentul asociat cu anakinra*

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu Enbrel și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai Enbrel, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor < 1000/mm<sup>3</sup>). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Valori crescute ale enzimelor hepatice*

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

#### *Hepatita autoimună*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

### Copii și adolescenți

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu Enbrel, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu Enbrel la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

#### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m<sup>2</sup> urmată de doze subcutanate de 16 mg/m<sup>2</sup>, administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru Enbrel.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

### Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

### Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

#### *Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoidă, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu Enbrel, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: Enbrel 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: Enbrel 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni;  $p < 0,01$  Enbrel față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enbrel au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Enbrel, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Enbrel a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoidă care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

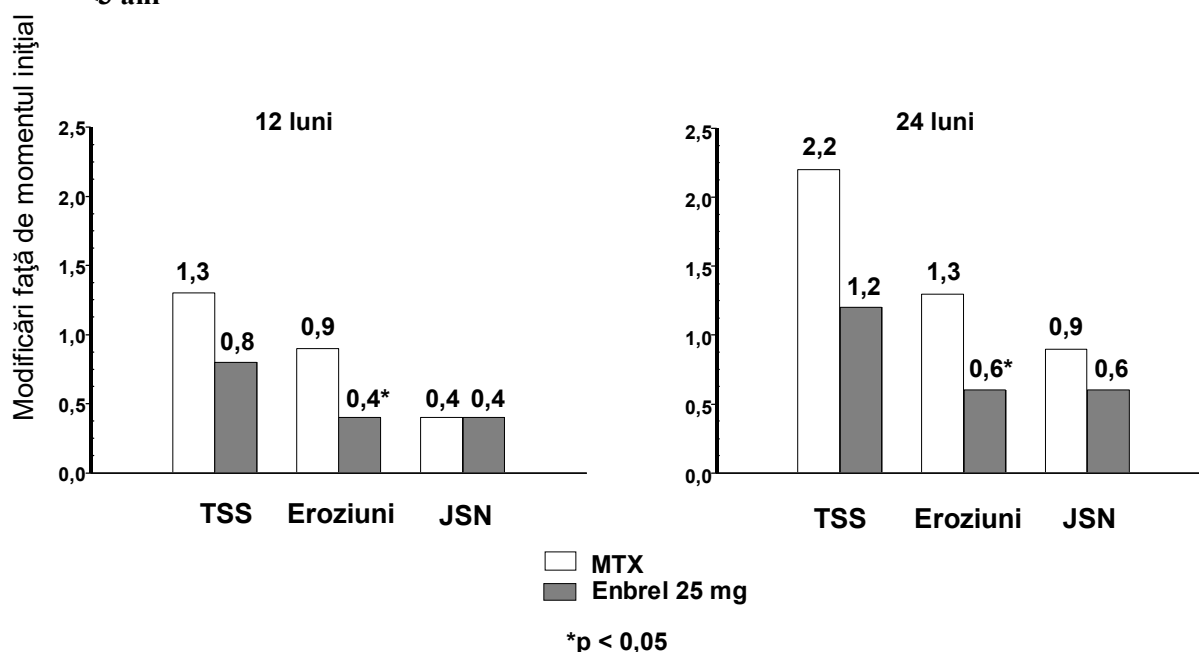
După întreruperea tratamentului cu Enbrel, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu Enbrel după o

întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere.

Compararea eficacității Enbrel cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de Enbrel, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de Enbrel a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg Enbrel a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg Enbrel a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg Enbrel nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

#### Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu

Enbrel și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

**Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani**

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
<b>Răspunsuri ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>SAB</b>			
Scorul la momentul inițial <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remisie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.

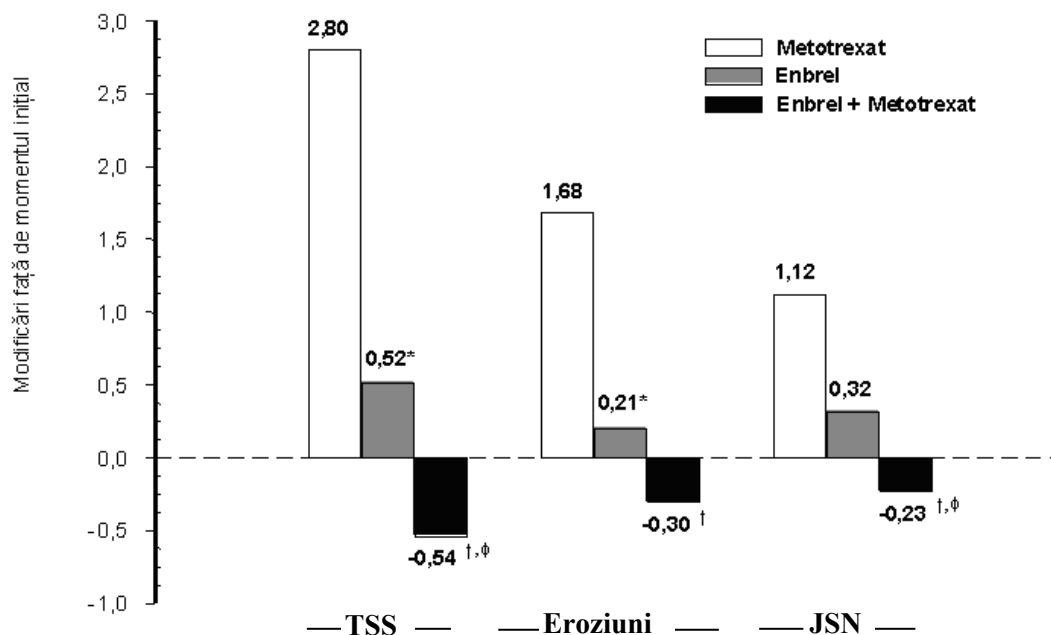
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și ϕ = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Enbrel decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

## Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: \* =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și  $\phi$  =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu Enbrel față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu Enbrel sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%;  $p < 0,05$ ). Diferența dintre grupul tratat cu Enbrel în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ( $p < 0,05$ ). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu Enbrel au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

### Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența

nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de  $\geq 2$  cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de  $\geq 2$  luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de  $\leq 25$  mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

<b>Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Luna 3	15	59 <sup>b</sup>
Luna 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Luna 3	4	38 <sup>b</sup>
Luna 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Luna 3	0	11 <sup>b</sup>
Luna 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>CRAP</b>		
Luna 3	31	72 <sup>b</sup>
Luna 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu Enbrel răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Enbrel s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ( $p < 0,001$ ), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu Enbrel în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$ ).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat Enbrel comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%;  $p \leq 0,001$ ). Efectul Enbrel asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

**MODIFICAREA MEDIE ANUALĂ (ES) DE LA VALOAREA ÎNȚĂLĂ ÎN SCORUL  
TOTAL SHARP**

Timp	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Luna 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = eroare standard.

a. p = 0,0001.

Tratamentul cu Enbrel a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea Enbrel la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

*Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă*

Eficacitatea Enbrel în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de Enbrel, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu Enbrel. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n= 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri  $\geq 30$  pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA  $\geq 30$  pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de  $\geq 20\%$  la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.



<b>Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 <sup>a</sup>
3 luni	27	60 <sup>a</sup>
6 luni	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 <sup>a</sup>
3 luni	13	45 <sup>a</sup>
6 luni	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 <sup>b</sup>
3 luni	7	29 <sup>b</sup>
6 luni	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de Enbrel administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

#### *Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice*

##### Studiul 1

Eficacitatea Enbrel în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg săptămânal timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale**

Răspunsurile clinice în perioada dublu-oarbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	Enbrel N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

\*\*ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

\*\*\*Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$ , respectiv c:  $< 0,05$ , între Enbrel și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu Enbrel (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) ( $p < 0,001$ ). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu Enbrel a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

Enbrel a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat Enbrel au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

### Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienți cu nr-AxSpa activă care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS) incluzând proteina C reactivă (CRP) mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP]  $> 3$  mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis Enbrel 50 mg săptămânal plus terapie de fond stabilă cu AINS în doză antiinflamatorie optimă tolerată timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2 de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) mai mare

sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu Enbrel. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat  $\geq 1$  puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu Enbrel.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel și în plus să compare timpul până un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu Enbrel.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel a fost de 16 săptămâni (ÎI 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1 la care nu s-a oprit tratamentul au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu Enbrel (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1),  $p < 0,0001$ .

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (ÎI 95%: 4-8 săptămâni).

#### *Pacienți adulți cu psoriazis în plăci*

Recomandările de utilizare terapeutică ale Enbrel la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea Enbrel față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct Enbrel cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea Enbrel în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa  $\geq 10\%$  din suprafața corporală și care aveau vârste  $\geq 18$  ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de Enbrel ( $n=57$ ) sau placebo ( $n=55$ ), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Enbrel a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de Enbrel de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de Enbrel sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de Enbrel, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu Enbrel au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

#### Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----		
	Placebo n = 166 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 săpt. 12	-----Enbrel---		Placebo n = 46 săpt. 12	-----Enbrel----	
		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 <sup>a</sup>	25 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 <sup>a</sup>		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12		50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 <sup>a</sup>
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit Enbrel 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI  $\geq 150\%$  față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din

îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de Enbrel de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

#### *Anticorpi împotriva Enbrel*

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

#### Copii și adolescenți

##### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

Siguranța și eficacitatea Enbrel au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ( $< 0,2$  mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de Enbrel pe cale subcutanată, de două

ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu Enbrel sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel puțin trei din șase și  $\geq 30\%$  agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca  $\geq 30\%$  agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu Enbrel au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ( $p=0,007$ ). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de  $\geq 116$  zile pentru pacienții cărora li s-a administrat Enbrel și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat Enbrel au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze Enbrel pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Enbrel în monoterapie ( $n=103$ ), Enbrel plus metotrexat ( $n=294$ ) sau metotrexat în monoterapie ( $n=197$ ) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu Enbrel, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Enbrel la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu Enbrel. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de Enbrel după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA  $\geq 3$ , cu o implicare  $\geq 10\%$  din SC și cu PASI  $\geq 12$ ). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână, timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați

pentru a li se administra Enbrel decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

### Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	Enbrel 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a.  $p < 0,0001$  comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra Enbrel. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării Enbrel 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu Enbrel a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

### Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de Enbrel, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , cu o valoare a ariei de sub curbă de  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost  $C_{\text{max}}$  de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg Enbrel administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  și 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

### Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

### Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale Enbrel la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

### Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Vârstnici*

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu Enbrel al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg Enbrel/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.



### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de toxicitate cu Enbrel nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, Enbrel este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu Enbrel, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Enbrel nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Enbrel nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Zahăr  
Clorură de sodiu  
Clorhidrat de L-arginină  
Fosfat de sodiu monobazic dihidrat  
Fosfat de sodiu dibazic dihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela.

Enbrel poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă din sticlă transparentă (sticlă de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Cutiile conțin 4, 8, 12 sau 24 de seringi preumplute de Enbrel și 4, 8, 12 sau 24 de tampoane cu alcool medicinal. Capacul acului conține cauciuc natural uscat (latex) (vezi pct. 4.4). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringă din sticlă transparentă (sticlă de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Cutiile conțin 2, 4, sau 12 seringi preumplute de Enbrel și 2, 4 sau 12 tampoane cu alcool medicinal. Capacul acului conține cauciuc natural uscat (latex) (vezi pct. 4.4). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de injectare, seringile preumplute de Enbrel, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 15 până la 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât seringă preumplută este lăsată să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 3 februarie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 februarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 25 mg.

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Enbrel este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Enbrel poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Enbrel este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

#### Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

### Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Enbrel și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipurii poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

### Spondilartrita axială

#### *Spondilita anchilozantă (SA)*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

#### *Spondilartrita axială fără semne radiologice*

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

### Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

### Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Enbrel vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau formei la copii și adolescenți de psoriazis în plăci. Pacienților cărora li se administrează Enbrel trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Stiloul injector (pen) preumplut cu Enbrel este disponibil în concentrații de 25 mg și 50 mg. Alte forme de prezentare ale Enbrel sunt disponibile în concentrații de 10 mg, 25 mg și 50 mg.

### Doze

#### *Poliartrita reumatoidă*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg Enbrel o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

#### *Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg Enbrel administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

#### *Psoriazisul în plăci*

Doza recomandată este de 25 mg Enbrel administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiența renală și hepatică*

Ajustarea dozei nu este necesară.

##### *Vârșnici*

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

##### *Copii și adolescenți*

La copii și adolescenți, doza de Enbrel depinde de greutatea corporală a pacienților. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). În cazul pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare, poate fi administrată o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Siguranța și eficacitatea Enbrel la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Flaconul cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

#### Mod de administrare

Enbrel se administrează prin injecție subcutanată (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Enbrel la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate (sau declarate) în mod clar în dosarul pacientului.

#### Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Enbrel, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Enbrel trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Enbrel trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea Enbrel la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Enbrel la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

#### Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat Enbrel s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte de începerea tratamentului cu Enbrel, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor care prescriu Enbrel despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Enbrel nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte de începerea tratamentului cu Enbrel și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Enbrel.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Enbrel.

### Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv Enbrel. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Enbrel la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Enbrel trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

### Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează Enbrel. Enbrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

### Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a Enbrel și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu Enbrel. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Enbrel și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).



## Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării Enbrel au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Enbrel trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Capacul fără filet al acului stiloului injector (pen) preumplut conține latex (cauciuc natural uscat), care ar putea determina reacții de hipersensibilizare atunci când este manipulat de către persoane cu sensibilitate cunoscută sau posibilă la latex, precum și în cazul administrării Enbrel la asemenea persoane.

## Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Enbrel, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu Enbrel, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Enbrel și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Enbrel.

## Malignități și alte tulburări limfoproliferative

### *Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste  $\leq 18$  ani), inclusiv Enbrel. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

### Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând Enbrel. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

### Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Enbrel. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează Enbrel. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat Enbrel au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat Enbrel. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

### Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Enbrel poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

### Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu Enbrel au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Enbrel care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu Enbrel, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Enbrel trebuie oprit.

### Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu Enbrel (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Enbrel la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

### Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de Enbrel și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al Enbrel atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit

similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat Enbrel și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării Enbrel în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea Enbrel în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

#### Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

#### Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Enbrel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau Enbrel, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea Enbrel în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel.

#### Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat Enbrel sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, Enbrel nu a fost eficient și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Enbrel nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Enbrel la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

#### Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu Enbrel în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat Enbrel ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Enbrel decât la cei din grupul de control. Enbrel nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

#### Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu Enbrel la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit Enbrel, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

## *Copii și adolescenți*

### Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel (vezi Vaccinări, mai sus).

### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu Enbrel, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat Enbrel (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre Enbrel și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu Enbrel, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu Enbrel sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

### Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării Enbrel împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Enbrel și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

### Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpușe la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placentă și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu Enbrel în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Enbrel administrată mamei.

### Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu Enbrel luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enbrel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu Enbrel. Antagoniștii TNF, cum este Enbrel, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu Enbrel. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării Enbrel au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu Enbrel. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea pe organe, aparate și sisteme</b>	<b>Foarte frecvente <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecvente <math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mai puțin frecvente <math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Rare <math>\geq 1/1,000</math> și <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Foarte rare <math>&lt; 1/10000</math></b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazită)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1.000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoidale	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injecție (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				

\* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Malignități și alte tulburări limfoproliferative*

Au fost observate o sută douăzeci și nouă de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu Enbrel pentru un timp aproximativ



de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu Enbrel în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Enbrel. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu Enbrel. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu Enbrel în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu Enbrel, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții la locul de injectare*

Pacienții cu boli reumatice tratați cu Enbrel au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu Enbrel, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu Enbrel au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

#### *Infecții grave*

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Enbrel timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu Enbrel în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu Enbrel în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre Enbrel și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu Enbrel și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu Enbrel au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu Enbrel, la pacienții

care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Enbrel ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu Enbrel, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat Enbrel. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

#### *Autoanticorpi*

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ( $\geq 1:40$ ) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu Enbrel (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu Enbrel care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Enbrel asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

#### *Pancitopenia și anemia aplastică*

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

#### *Bolile pulmonare interstițiale*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

#### *Tratamentul asociat cu anakinra*

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu Enbrel și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai Enbrel, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Valori crescute ale enzimelor hepatice*

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai

puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

#### *Hepatita autoimună*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

#### Copii și adolescenți

##### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu Enbrel, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu Enbrel la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică, s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

##### *Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m<sup>2</sup> urmată de doze subcutanate de 16 mg/m<sup>2</sup>, administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru Enbrel.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

### Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

### Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

### *Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoidale, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu Enbrel, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: Enbrel 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: Enbrel 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni;  $p < 0,01$  Enbrel față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enbrel au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Enbrel, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Enbrel a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoidale care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

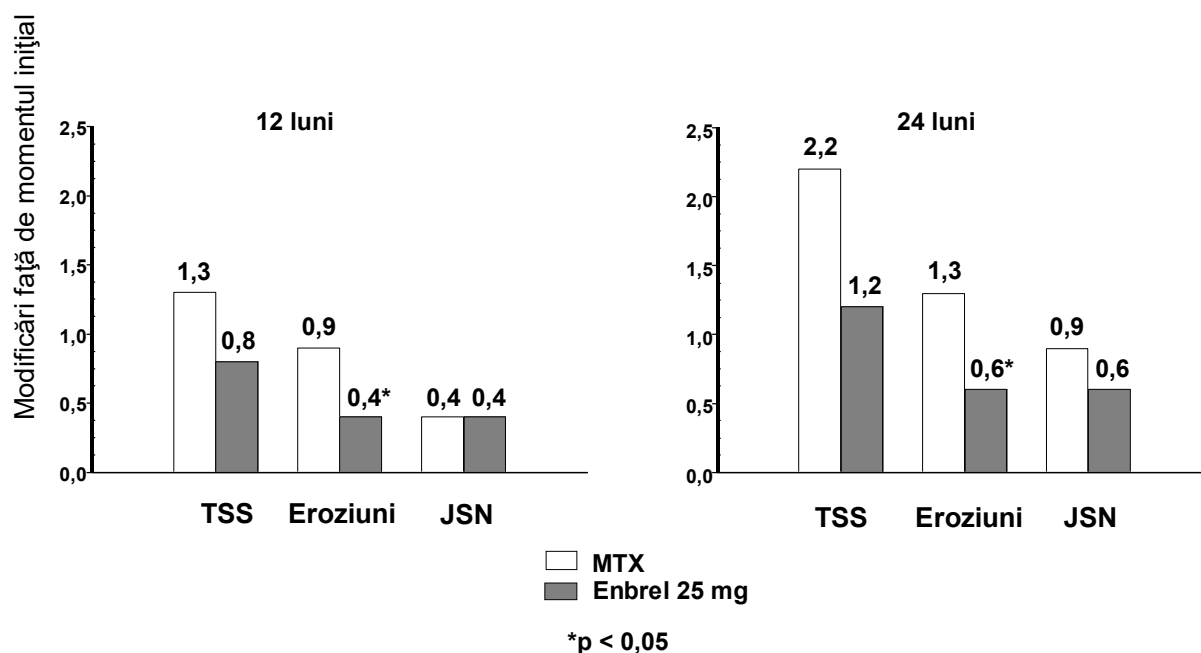
După întreruperea tratamentului cu Enbrel, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu Enbrel după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere.

Compararea eficacității Enbrel cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată  $< 3$  ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de Enbrel, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de Enbrel a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg Enbrel a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg Enbrel a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de

25 mg Enbrel nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

### Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu Enbrel și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

**Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani**

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
<b>Răspunsuri ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
<b>SAB</b>			
Scorul la momentul inițial <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3†,φ
Remisie <sup>c</sup>	14%	18%	37%†,φ
<b>HAQ</b>			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8†,φ

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.

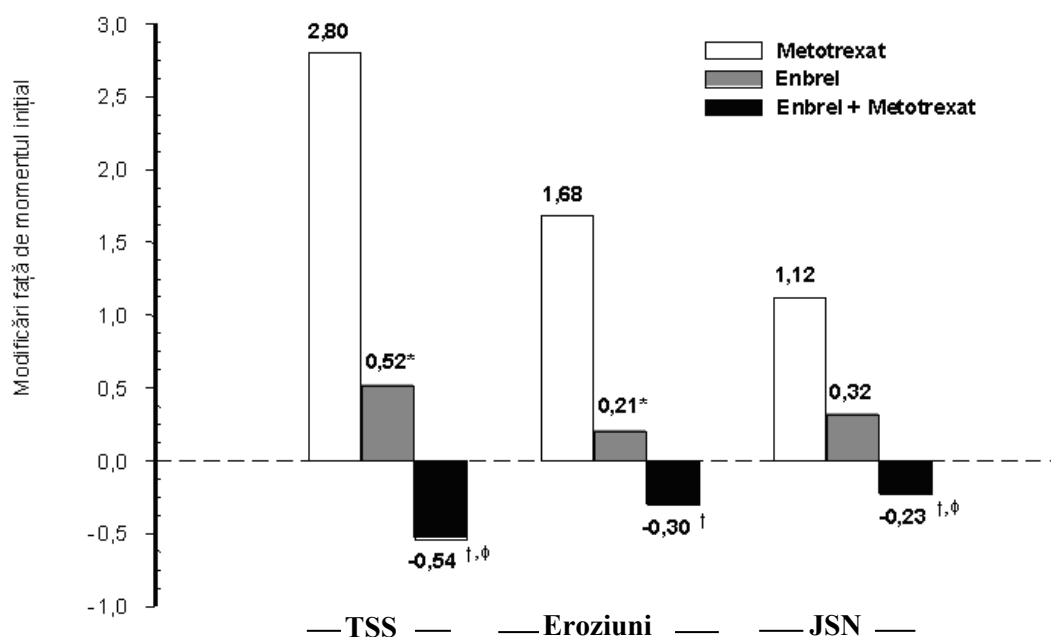
b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și φ = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Enbrel decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

**Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)**



Compararea valorilor p, luate două câte două: \* =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și  $\phi = p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu Enbrel față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu Enbrel sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%;  $p < 0,05$ ). Diferența dintre grupul tratat cu Enbrel în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ( $p < 0,05$ ). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu Enbrel au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice. S-a constatat că o singură injecție de 50 mg/ml cu Enbrel prezintă bioechivalență cu două injecții simultane de 25 mg/ml.

#### *Pacienți adulți cu artrită psoriazică*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă ( $\geq 3$  articulații tumefiate și  $\geq 3$  articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de  $\geq 2$  cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de  $\geq 2$  luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de  $\leq 25$  mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.



**Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo**

Răspuns în artrita psoriazică	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 104	Enbrel <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>		
Luna 3	15	59 <sup>b</sup>
Luna 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>		
Luna 3	4	38 <sup>b</sup>
Luna 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>		
Luna 3	0	11 <sup>b</sup>
Luna 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>CRAP</b>		
Luna 3	31	72 <sup>b</sup>
Luna 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg Enbrel s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu Enbrel răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Enbrel s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ( $p < 0,001$ ), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu Enbrel în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$ ).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat Enbrel comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%;  $p \leq 0,001$ ). Efectul Enbrel asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

**MODIFICAREA MEDIE ANUALĂ (ES) DE LA VALOAREA INIȚIALĂ ÎN SCORUL TOTAL SHARP**

Timp	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Luna 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

ES = eroare standard.

a.  $p = 0,0001$ .

Tratamentul cu Enbrel a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea Enbrel la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

#### *Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă*

Eficacitatea Enbrel în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de Enbrel, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu Enbrel. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n= 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri  $\geq 30$  pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA  $\geq 30$  pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de Enbrel (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de  $\geq 20\%$  la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

<b>Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo</b>		
	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 <sup>a</sup>
3 luni	27	60 <sup>a</sup>
6 luni	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 <sup>a</sup>
3 luni	13	45 <sup>a</sup>
6 luni	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70:		
2 săptămâni	2	12 <sup>b</sup>
3 luni	7	29 <sup>b</sup>
6 luni	5	28 <sup>b</sup>
a: p<0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de Enbrel administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilele de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

#### *Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice*

##### Studiul 1

Eficacitatea Enbrel în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal Enbrel 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu Enbrel a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

#### **Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale**

Răspunsurile clinice în perioada dublu-oarbă a studiului, în săptămâna 12	Placebo N=106 până la 109*	Enbrel N=103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

\*\*ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

\*\*\*Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a: p<0,001, b:<0,01, respectiv c:<0,05, între Enbrel și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu Enbrel (n=95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n=105) (p<0,001). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu Enbrel a fost 4,64 pentru ASI (n=153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n=154).

Enbrel a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat Enbrel au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

### Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienți cu nr-AxSpa activă care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS) incluzând proteina C reactivă (CRP) mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), au rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP] >3 mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis Enbrel 50 mg săptămânal plus terapie de fond stabilă cu AINS în doză antiinflamatorie optimă tolerată timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2 de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) mai mare sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu Enbrel. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat  $\geq 1$  puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu Enbrel.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel și în plus să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu Enbrel.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu Enbrel a fost de 16 săptămâni (ÎI 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1 la care nu s-a oprit tratamentul au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu Enbrel (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1),  $p < 0,0001$ .

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu Enbrel 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (ÎI 95%: 4-8 săptămâni).

### *Pacienți adulți cu psoriazis în plăci*

Recomandările de utilizare terapeutică ale Enbrel la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care

au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea Enbrel față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct Enbrel cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea Enbrel în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa  $\geq 10\%$  din suprafața corporală și care aveau vârste  $\geq 18$  ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de Enbrel (n=57) sau placebo (n=55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Enbrel a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de Enbrel de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de Enbrel sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de Enbrel, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu Enbrel au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

### Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----		
	Placebo n = 166 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 săpt. 12	-----Enbrel---		Placebo n = 46 săpt. 12	-----Enbrel----	
		25 mg de 2 ori pe săpt. 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. 164 săpt. 24 <sup>a</sup>	25 mg de 2 ori pe săpt. 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. 196 săpt. 12		50 mg 1 dată pe săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. 24 <sup>a</sup>			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\*p ≤ 0,0001 comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit Enbrel 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI ≥ 150% față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de Enbrel de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) (p<0,0001). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea

răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

#### *Anticorpi împotriva Enbrel*

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

#### Copii și adolescenți

##### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

Siguranța și eficacitatea Enbrel au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison (< 0,2 mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de Enbrel pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu Enbrel sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel puțin trei din șase și  $\geq 30\%$  agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele bolii au fost definite ca  $\geq 30\%$  agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu Enbrel au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ( $p=0,007$ ). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de  $\geq 116$  zile pentru pacienții

căroră li s-a administrat Enbrel și de 28 de zile pentru pacienții căroră li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei căroră li s-a administrat Enbrel au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia căroră li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze Enbrel pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Enbrel în monoterapie (n=103), Enbrel plus metotrexat (n=294) sau metotrexat în monoterapie (n=197) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu Enbrel, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Enbrel la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu Enbrel. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de Enbrel după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA  $\geq$  3, cu o implicare  $\geq$  10% din SC și cu PASI  $\geq$  12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână, timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra Enbrel decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

#### **Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci**

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment.

a.  $p < 0,0001$  comparativ cu placebo.



După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra Enbrel. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării Enbrel 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu Enbrel a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenti și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

### Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de Enbrel, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$ , cu o valoare a ariei de sub curbă de  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatice medii au fost  $C_{\text{max}}$  de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg Enbrel administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  și 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

### Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

### Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale Enbrel la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

### Linearitate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Vârșnici*

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu Enbrel al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg Enbrel/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de toxicitate cu Enbrel nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, Enbrel este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu Enbrel, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Enbrel nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Enbrel nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de

săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Zahăr  
Clorură de sodiu  
Clorhidrat de L-arginină  
Fosfat de sodiu monobazic dihidrat  
Fosfat de sodiu dibazic dihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela.

Enbrel poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC) care conține o seringă preumplută cu 25 mg Enbrel. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă transparentă de tip I cu ac din oțel inoxidabil cu diametrul 27, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Capacul fără filet al acului stiloului injector (pen) preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Cutiile conțin 4, 8 sau 24 stilouri injectoare (pen) preumplute de Enbrel cu 4, 8 sau 24 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC) care conține o seringă preumplută cu 50 mg Enbrel. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă transparentă de tip I cu ac din oțel inoxidabil cu diametrul 27, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. Capacul fără filet al acului stiloului injector (pen) preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex). Vezi pct. 4.4.

Cutiile conțin 2, 4 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute de Enbrel cu 2, 4 sau 12 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Înainte de injectare, stilourile injectoare (pen) preumplute de Enbrel, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 15 până la 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât stiloul injector (pen) preumplut este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Când se privește prin fereastra de inspectare, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La punctul 7 al prospectului, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 3 februarie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 februarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține etanercept 10 mg. După reconstituire, soluția conține etanercept 10 mg/ml.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție).

Pulberea este de culoare albă. Solventul este un lichid limpede, incolor.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

#### Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Enbrel vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea artritei juvenile idiopatice sau formei de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Enbrel trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

## Doze

### *Grupe speciale de pacienți*

Insuficiența renală și hepatică  
Ajustarea dozei nu este necesară.

### Copii și adolescenți

Forma farmaceutică cu concentrația de 10 mg este destinată pacienților copii și adolescenți, prescrisă în doză de 10 mg sau mai mică. Fiecare flacon de Enbrel 10 mg trebuie utilizat o singură dată la un singur pacient, iar cantitatea rămasă în flacon trebuie eliminată.

### *Artrita juvenilă idiopatică*

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

### *Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)*

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea Enbrel la copii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

## Mod de administrare

Enbrel se administrează prin injecție subcutanată. Enbrel pulbere pentru soluție trebuie reconstituit înainte de administrare cu 1 ml solvent (vezi pct. 6.6).

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Enbrel la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate (sau declarate) în mod clar în dosarul pacientului.

##### Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Enbrel, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Enbrel trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Enbrel trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea Enbrel la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Enbrel la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispuce la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

##### Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat Enbrel s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu Enbrel, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor care prescriu Enbrel despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Enbrel nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte începerii tratamentului cu Enbrel și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Enbrel.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Enbrel.

##### Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, inclusiv Enbrel. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înainte inițierii tratamentului cu Enbrel.

Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Enbrel la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Enbrel trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

### Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează Enbrel. Enbrel trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

### Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă a Enbrel și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu Enbrel. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Enbrel și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării Enbrel au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Enbrel trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

### Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv Enbrel, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu Enbrel, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Enbrel și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Enbrel.

### Malignități și alte tulburări limfoproliferative

#### *Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)*

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în



rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste  $\leq 18$  ani), inclusiv Enbrel. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

#### *Cancere cutanate*

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând Enbrel. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

#### Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Enbrel. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează Enbrel. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat Enbrel au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat Enbrel. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

#### Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Enbrel poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

#### Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu Enbrel au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Enbrel care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări, paloare) în timpul tratamentului cu Enbrel, trebuie să

solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând număratoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Enbrel trebuie oprit.

### Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu Enbrel (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Enbrel la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

### Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de Enbrel și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al Enbrel atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat Enbrel și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării Enbrel în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea Enbrel în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

### Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

### Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Enbrel la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau Enbrel, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea Enbrel în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concludivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel.

### Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat Enbrel sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, Enbrel nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Enbrel nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Enbrel la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

## Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu Enbrel în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat Enbrel ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Enbrel decât la cei din grupul de control. Enbrel nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

## Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu Enbrel la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit Enbrel, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

### *Copii și adolescenți*

### Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu Enbrel (vezi Vaccinări, mai sus).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu Enbrel, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu Enbrel și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat Enbrel (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre Enbrel și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

### Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă a abatacept și Enbrel a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu Enbrel, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu Enbrel sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a

acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

### Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării Enbrel împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Enbrel și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

### Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept (n=370) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF (n=164) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină (n=425) cu cele expuse la medicamente non-biologice (n=3497) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placentă și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu Enbrel în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Enbrel administrată mamei.

### Alăptarea

S-a raportat că etanercept este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie decis dacă să se întrerupă alăptarea sau să se întrerupă tratamentul cu Enbrel luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Enbrel nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Copii și adolescenți*

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți (vezi mai jos, Reacții adverse la adulți). Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu Enbrel, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu Enbrel la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu Enbrel timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

## *Pacienți adulți*

### Reacții adverse la adulți

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu Enbrel. Antagoniștii TNF, cum este Enbrel, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu Enbrel. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării Enbrel au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu Enbrel. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea pe organe, aparate și sisteme</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/1,000 și &lt; 1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt; 1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică) †
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi *	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoid	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere) *	Pirexie				



Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
--	----------------------------	-----------------------------------	---	----------------------------------	--------------------------	---

\* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

† Vezi subpunctul „Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică” de mai sus.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Malignități și alte tulburări limfoproliferative*

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu Enbrel pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu Enbrel în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu Enbrel. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu Enbrel. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu Enbrel în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu Enbrel, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții la locul de injectare*

Pacienții cu boli reumatice tratați cu Enbrel au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu Enbrel, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu Enbrel au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

#### *Infecții grave*

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu Enbrel timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu Enbrel în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu Enbrel în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile

de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre Enbrel și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu Enbrel și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu Enbrel au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării Enbrel au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu Enbrel, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Enbrel ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu Enbrel, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat Enbrel. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

#### *Autoanticorpi*

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ( $\geq 1:40$ ) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu Enbrel (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu Enbrel față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu Enbrel care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu Enbrel asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

#### *Pancitopenia și anemia aplastică*

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

#### *Bolile pulmonare interstițiale*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe

piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

#### *Tratamentul asociat cu anakinra*

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu Enbrel și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai Enbrel, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor < 1000/mm<sup>3</sup>). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Valori crescute ale enzimelor hepatice*

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

#### *Hepatita autoimună*

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

#### Copii și adolescenți

Vezi Rezumatul profilului de siguranță, mai sus.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m<sup>2</sup> urmată de doze subcutanate de 16 mg/m<sup>2</sup>, administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru Enbrel.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ), codul ATC: L04AB01

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii

incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

### Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

### Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a trei studii asupra artritei juvenile idiopatice, un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, patru studii la pacienți adulți cu artrită reumatoidă și patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

Siguranța și eficacitatea Enbrel au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison (< 0,2 mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de Enbrel pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu Enbrel sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel puțin trei din șase și  $\geq 30\%$  agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca  $\geq 30\%$  agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și  $\geq 30\%$  îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu Enbrel au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de

pacienți cărora li s-a administrat placebo ( $p=0,007$ ). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de  $\geq 116$  zile pentru pacienții cărora li s-a administrat Enbrel și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat Enbrel au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze Enbrel pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu Enbrel în monoterapie ( $n=103$ ), Enbrel plus metotrexat ( $n=294$ ) sau metotrexat în monoterapie ( $n=197$ ) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur braț, 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu Enbrel, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Enbrel la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu Enbrel. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor întreruperii sau reducerii dozei recomandate de Enbrel după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

#### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA  $\geq 3$ , cu o implicare  $\geq 10\%$  din SC și cu PASI  $\geq 12$ ). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra Enbrel decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

## Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	<b>Enbrel 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

a.  $p < 0,0001$  comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat Enbrel 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni. Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra Enbrel. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării Enbrel 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu Enbrel a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

### *Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă*

Eficacitatea Enbrel a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu Enbrel, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: Enbrel 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: Enbrel 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni;  $p < 0,01$  Enbrel față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

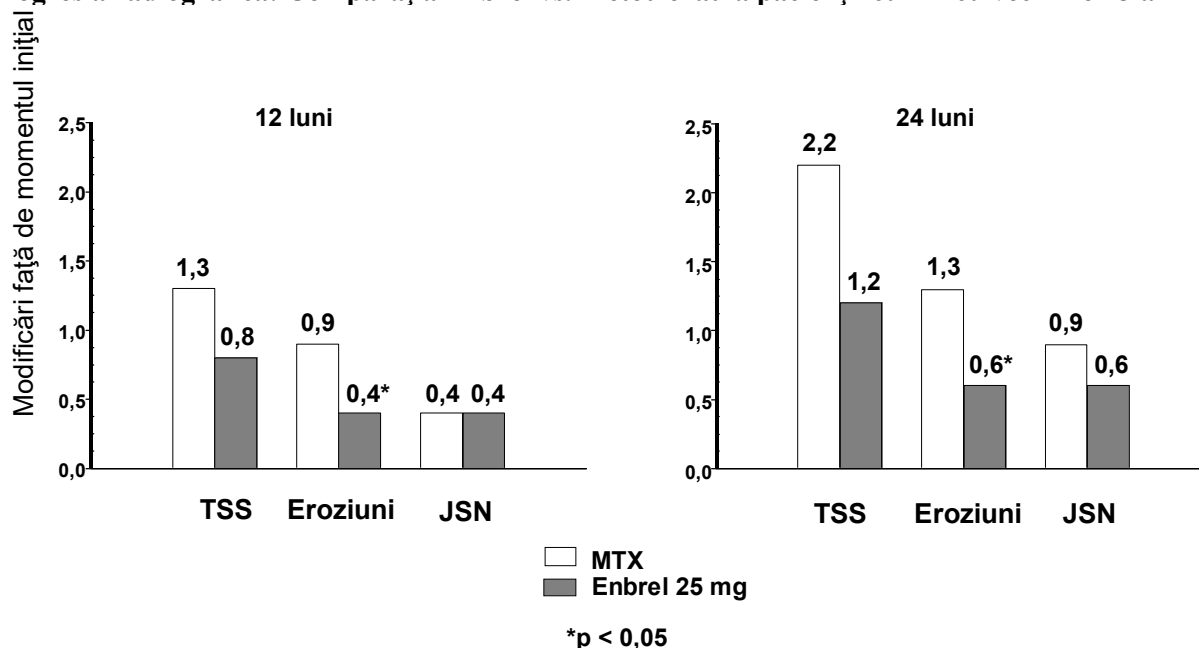
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enbrel au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Enbrel, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Enbrel a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu Enbrel, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu Enbrel, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu Enbrel după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel fără întrerupere.

Compararea eficacității Enbrel cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de Enbrel, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de Enbrel a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg Enbrel a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg Enbrel a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg Enbrel nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

#### Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat la pacienții cu PR cu vechime <3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la

pacienții tratați numai cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu Enbrel și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

**Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani**

Obiectiv final	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
<b>Răspunsuri ACR<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
<b>SAB</b>			
Scorul la momentul inițial <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Scorul în săptămâna 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,ϕ</sup>
Remisie <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,ϕ</sup>
<b>HAQ</b>			
La momentul inițial	1,7	1,7	1,8
În săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,ϕ</sup>

a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-respondenți.

b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

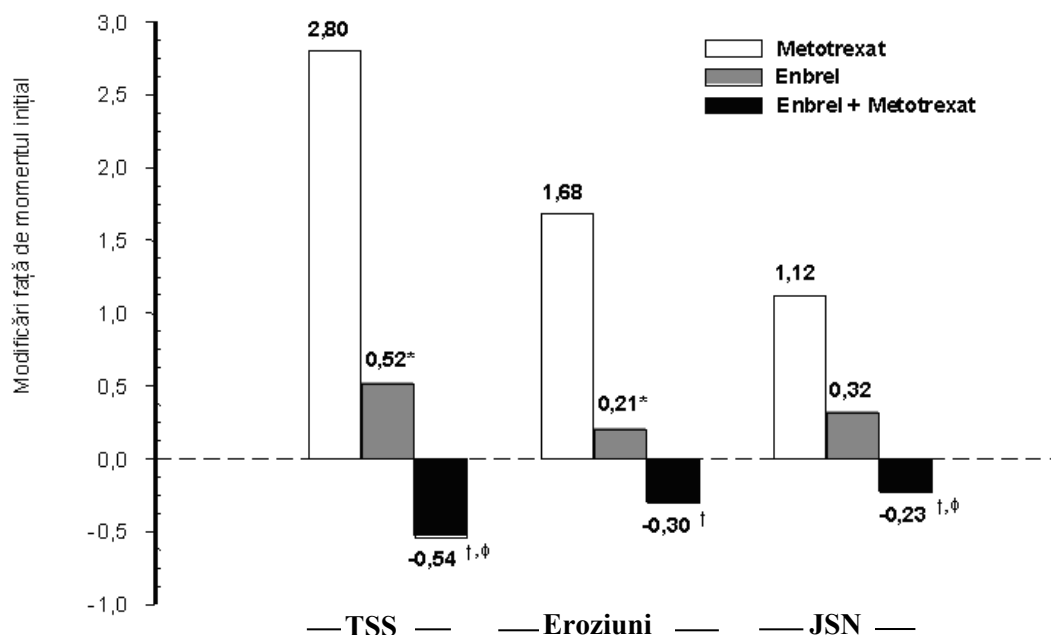
c: Remisia este definită ca o valoare a SAB <1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și ϕ = p < 0,05 la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Enbrel decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).



**Progresia radiografică: Comparația Enbrel vs. Metotrexat vs. Enbrel în asociere cu Metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)**



Compararea valorilor p, luate două câte două: \* =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. metotrexat și  $\phi$  =  $p < 0,05$  la compararea Enbrel + metotrexat vs. Enbrel.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu Enbrel și metotrexat, față de monoterapia cu Enbrel sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu Enbrel față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS  $\leq 0,5$ ) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu Enbrel în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu Enbrel sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%;  $p < 0,05$ ). Diferența dintre grupul tratat cu Enbrel în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ( $p < 0,05$ ). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de Enbrel (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu Enbrel în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale cele două regimuri de tratament cu Enbrel au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

*Pacienți adulți cu psoriazis în plăci*

Recomandările de utilizare terapeutică ale Enbrel la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care

au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea Enbrel față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct Enbrel cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea Enbrel în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa  $\geq 10\%$  din suprafața corporală și care aveau vârste  $\geq 18$  ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de Enbrel (n=57) sau placebo (n=55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Enbrel a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de Enbrel de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu Enbrel (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de Enbrel sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de Enbrel, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de Enbrel sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de Enbrel, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu Enbrel au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

### Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	-----Studiul 2-----				-----Studiul 3-----				-----Studiul 4-----						
	Placebo o n = 166 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo o n = 193 săpt. 12	-----Enbrel-----				Placebo o n = 46 săpt. 12	-----Enbrel-----			
		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 162 săpt. 24 <sup>a</sup>	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 164 săpt. 24 <sup>a</sup>		25 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg de 2 ori pe săpt. n = 196 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 96 săpt. 12	50 mg 1 dată pe săpt. n = 90 săpt. 24 <sup>a</sup>					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA <sup>b</sup> , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

\*p ≤ 0,0001 comparativ cu placebo

a. Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit Enbrel 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

b. „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu Enbrel, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI ≥150% față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu Enbrel la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de Enbrel de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu Enbrel s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) (p<0,0001). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

#### *Anticorpi împotriva Enbrel*

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Toți acești anticorpi au fost non-neutralizanți, iar prezența lor a fost în general tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

La subiecții tratați cu doze aprobate de etanercept în studii clinice cu durata de până la 12 luni, frecvențele de apariție cumulate ale anticorpilor anti-etanercept au fost de aproximativ 6% la subiecții cu poliartrită reumatoidă, 7,5% la subiecții cu artrită psoriazică, 2% la subiecții cu spondilită anchilozantă, 7% la subiecții cu psoriazis, 9,7% dintre subiecții copii și adolescenți cu psoriazis și 4,8% la subiecții cu artrită juvenilă idiopatică.

Proporția subiecților care au dezvoltat anticorpi la etanercept în studiile cu durată mai lungă (de până la 3,5 ani) crește în timp, conform așteptărilor. Cu toate acestea, datorită naturii lor tranzitorii, incidența anticorpilor detectați la fiecare punct de evaluare a fost, în mod tipic, mai mică de 7% la subiecții cu poliartrită reumatoidă și subiecții cu psoriazis.

Într-un studiu de lungă durată privind psoriazisul, în care pacienților li s-au administrat 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 96 de săptămâni, incidența anticorpilor constatată la fiecare punct de evaluare a fost de până la aproximativ 9%.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

### Copii și adolescenți

#### *Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică*

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu Enbrel al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg Enbrel/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

### *Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci*

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratăată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

### Adulți

#### *Absorbție*

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de Enbrel, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$ , cu o valoare a ariei de sub curbă de  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ .

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilele concentrației plasmatică medii au fost  $C_{\text{max}}$  de 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  de 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială de 297 mgh/l vs. 316 mgh/l pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n=21) vs. 25 mg Enbrel administrat de două ori pe săptămână (n=16), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  și 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pentru 50 mg Enbrel administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

#### *Distribuție*

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

#### *Eliminare*

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/h la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/h observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale Enbrel la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

#### *Linearitate*

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor de toxicitate cu Enbrel nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, Enbrel este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu Enbrel, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Enbrel nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Enbrel nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol (E421)

Zahăr

Trometamol

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Stabilitatea chimică și fizică pe durata utilizării a fost demonstrată pentru 6 ore, la temperaturi sub 25°C, după reconstituire.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Enbrel poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă transparentă (4 ml, sticlă de tip I) cu dop din cauciuc, sigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic. Enbrel este furnizat împreună cu seringi preumplute conținând apă pentru preparate injectabile. Seringile sunt din sticlă de tip I.

Cutiile conțin 4 flacoane de Enbrel, 4 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile, 4 ace, 4 adaptoare pentru flacon și 8 tampoane cu alcool medicinal.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Enbrel este reconstituit, înainte de utilizare, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, apoi administrat prin injecție subcutanată. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. Nu utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. În această situație, reluați operațiunea cu un alt flacon.

La punctul 7 al prospectului, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”, sunt date instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea conținutului reconstituit al flaconului de Enbrel.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/022

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 3 februarie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 februarie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL  
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea etanercept în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu autoritatea competentă de la nivel național, referitor la formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are drept obiectiv reducerea riscului de infecții grave și de insuficiență cardiacă congestivă și asigurarea trasabilității medicamentului etanercept.

DAPP se va asigura că, în fiecare Stat Membru unde se comercializează etanercept, toți profesioniștii din domeniul sănătății despre care se preconizează că vor prescrie etanercept și toți pacienții despre care se preconizează că vor utiliza etanercept au acces la/ primesc următoarele materiale educaționale:

- Cardul pacientului
  - Cardurile pentru pacienți sunt furnizate medicilor care prescriu etanercept pentru a fi distribuite pacienților care primesc etanercept. Acest card furnizează pacienților următoarele informații importante privind profilul de siguranță:
    - Tratamentul cu etanercept poate crește riscul de infecții și de insuficiență cardiacă congestivă la adulți
    - Semne sau simptome ale acestor probleme legate de profilul de siguranță și când trebuie să solicite asistența unui profesionist din domeniul sănătății
    - Instrucțiuni pentru înregistrarea numelui mărcii și numărului seriei medicamentului pentru a asigura trasabilitatea
    - Detaliile de contact ale medicului care a prescris etanercept

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/002**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de Enbrel conține etanercept 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:  
Pulbere: manitol, zahăr și trometamol.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
4 flacoane cu pulbere  
8 tamponane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de Enbrel (până la maximum 6 ore).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Veți avea, de asemenea, nevoie de 1 ml de apă pentru preparate injectabile și de o seringă pentru administrarea Enbrel.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI – EU/1/99/126/002**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 25 mg, pulbere pentru preparate injectabile  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXTUL DE PE FOLIA TĂVIȚEI – EU/1/99/126/002**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
etanercept

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/003-005**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de Enbrel conține etanercept 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:  
Pulbere: manitol, zahăr și trometamol  
Solvent: apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

4 flacoane cu pulbere  
4 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent  
4 ace pentru injectare din oțel inoxidabil  
4 adaptoare pentru flacon  
8 tampoane cu alcool medicinal

8 flacoane cu pulbere  
8 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent  
8 ace pentru injectare din oțel inoxidabil  
8 adaptoare pentru flacon  
16 tampoane cu alcool medicinal

24 flacoane cu pulbere  
24 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent  
24 ace pentru injectare din oțel inoxidabil  
24 adaptoare pentru flacon  
48 tampoane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de Enbrel (până la maximum 6 ore).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/003 4 flacoane  
EU/1/99/126/004 8 flacoane  
EU/1/99/126/005 24 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI – EU/1/99/126/003-005**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 25 mg, pulbere pentru preparate injectabile  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII – EU/1/99/126/003-005**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Enbrel  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml apă pentru preparate injectabile

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXTUL DE PE FOLIA TĂVIȚEI – EU/1/99/126/003-005**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
etanercept

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Seringă preumplută pentru 25 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de Enbrel conține etanercept 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:  
Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute  
4 tamponane cu alcool medicinal

8 seringi preumplute  
8 tamponane cu alcool medicinal

12 seringi preumplute  
12 tamponane cu alcool medicinal

24 seringi preumplute  
24 tamponane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

Sfat privind injectarea:  
Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).  
Injectați încet, sub un unghi de 45° - 90° față de piele.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/013 4 seringi preumplute  
EU/1/99/126/014 8 seringi preumplute  
EU/1/99/126/015 24 seringi preumplute  
EU/1/99/126/026 12 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**



**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Seringă preumplută pentru 25 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 25 mg injecție  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

25 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/016-018 (Seringă preumplută pentru 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută de Enbrel conține etanercept 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:  
Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în seringă preumplută

2 seringi preumplute  
2 tamponane cu alcool medicinal

4 seringi preumplute  
4 tamponane cu alcool medicinal

12 seringi preumplute  
12 tamponane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

Sfat privind injectarea:  
Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).  
Injectați încet, sub un unghi de 45° - 90° față de piele.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/016 2 seringi preumplute  
EU/1/99/126/017 4 seringi preumplute  
EU/1/99/126/018 12 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII – EU/1/99/126/016-018 (Seringă preumplută pentru 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 50 mg injecție  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/019-021 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de Enbrel conține etanercept 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:

Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC)

2 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC  
2 tampoane cu alcool medicinal

4 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC  
4 tampoane cu alcool medicinal

12 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC  
12 tampoane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

Sfat privind injectarea:

Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/019 2 stilouri injectoare (pen) preumplute  
EU/1/99/126/020 4 stilouri injectoare (pen) preumplute  
EU/1/99/126/021 12 stilouri injectoare (pen) preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 50 mg



**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT –  
EU/1/99/126/019-021 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 50 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

50 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Stilou injector (pen) preumplut MYCLIC

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/022 (Pentru uz pediatric)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, de uz pediatric  
etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de Enbrel conține etanercept 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:  
Pulbere: manitol, zahăr și trometamol  
Solvent: apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

4 flacoane cu pulbere  
4 seringi preumplute cu câte 1 ml de solvent  
4 ace pentru injectare din oțel inoxidabil  
4 adaptoare pentru flacon  
8 tampoane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Uz subcutanat.

Flaconul de 10 mg este destinat copiilor, prescris în doză de 10 mg sau mai mică. Urmați instrucțiunile date de medic.

Fiecare flacon de Enbrel 10 mg trebuie utilizat doar pentru o singură doză la un singur pacient, iar soluția rămasă în flacon trebuie eliminată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de Enbrel (în maximum 6 ore).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/022

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA FLACONULUI – EU/1/99/126/022 (Pentru uz pediatric)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 10 mg, pulbere pentru preparate injectabile  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA SERINGII – EU/1/99/126/022 (Pentru uz pediatric)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Enbrel  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml apă pentru preparate injectabile

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXTUL DE PE FOLIA TĂVIȚEI – EU/1/99/126/022 (Pentru uz pediatric)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 10 mg  
etanercept

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**TEXTUL DE PE CUTIE – EU/1/99/126/023-025 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 25 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de Enbrel conține etanercept 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Celelalte componente ale Enbrel sunt:

Zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC)

4 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

4 tampoane cu alcool medicinal

8 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

8 tampoane cu alcool medicinal

24 stilouri injectoare (pen) preumplute MYCLIC

24 tampoane cu alcool medicinal

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Uz subcutanat

Sfat privind injectarea:

Injectați soluția după ce a atins temperatura camerei (la 15 până la 30 de minute după ce medicamentul a fost scos din frigider).

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/126/023 4 stilouri injectoare (pen) preumplute  
EU/1/99/126/024 8 stilouri injectoare (pen) preumplute  
EU/1/99/126/025 24 stilouri injectoare (pen) preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Enbrel 25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**TEXTUL DE PE ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT –  
EU/1/99/126/023-025 (Stilou injector (pen) preumplut pentru 25 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut  
etanercept  
Uz subcutanat

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

25 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

Stilou injector (pen) preumplut MYCLIC

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Enbrel poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, Enbrel este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, Enbrel poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Enbrel poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Enbrel este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazisul sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerare la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt

- tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
  - **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
  - **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
  - **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.
  - **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
  - **Cancer:** Înainte de a vi se administra Enbrel, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
  - **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
  - **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
  - **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
  - **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați Enbrel.

## Copii și adolescenți

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.



## **Enbrel împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

## **Sarcina și alăptarea**

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **3. Cum să utilizați Enbrel**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)**

##### Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Enbrel.

##### Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Enbrel și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Enbrel nu va avea niciun

efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

### **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Pulberea trebuie dizolvată înainte de utilizare. **Instrucțiunile detaliate asupra modului de preparare și injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiunile pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”.** Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

### **Dacă uitați să injectați Enbrel**

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Enbrel**

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

##### Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruiă a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii);  
reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și

tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injecție care a fost utilizat recent); și durere de cap.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sângerare în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este “mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Enbrel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Înainte de prepararea soluției de Enbrel, Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de Enbrel. Cu toate acestea, soluția poate fi utilizată în decurs de 6 ore când este păstrată la temperaturi de până la 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule.

Eliminați cu atenție orice cantitate de soluție de Enbrel care nu a fost injectată în decurs de 6 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enbrel

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare flacon de Enbrel 25 mg conține etanercept 25 mg.

Celelalte componente sunt:

Pulbere: manitol (E421), zahăr și trometamol.

### Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului

Enbrel 25 mg este furnizat sub formă de pulbere albă pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție). Fiecare cutie conține 4 flacoane unidoză și 8 tampoane cu alcool medicinal.

## Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

- a. **Introducere**
- b. **Pregătirea pentru injectare**
- c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**
- d. **Adăugarea de apă pentru preparate injectabile**
- e. **Extragerea soluției de Enbrel din flacon**
- f. **Alegerea locului de injectare**
- g. **Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel**
- h. **Eliminarea consumabilelor**

### a. **Introducere**

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica tehnica pentru auto-injectare sau pentru a face o injecție unui copil. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Această injecție nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament.

### b. **Pregătirea pentru injectare**

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
- Scoateți din frigider flaconul de ENBREL și puneți-l pe suprafața plană.
- Veți avea, de asemenea, nevoie de următoarele:  
*Seringă sterilă și ac(ace) de 25 x 16 mm sau similar*  
*Un flacon sau o fiolă cu apă pentru preparate injectabile*  
*2 tamponi cu alcool medicinal*
- Verificați data de expirare înscrisă atât pe eticheta pentru flaconul de Enbrel cât și pentru apa pentru preparate injectabile. Acestea nu trebuie utilizate după data înscrisă (luna și anul).

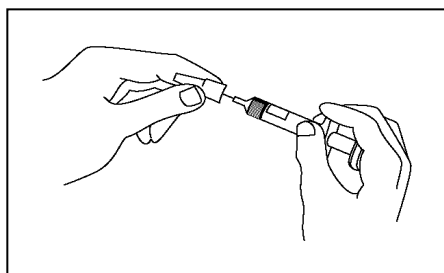
### c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**

- Scoateți capacul din plastic al flaconului de Enbrel. **NU** îndepărtați dopul de culoare gri sau inelul din aluminiu din jurul părții de sus a flaconului.
- Utilizați un nou tampon cu alcool medicinal pentru a șterge dopul de culoare gri al flaconului de Enbrel. După ștergere, nu atingeți dopul cu mâna.
- Verificați dacă aveți ac atașat la seringă; dacă nu știți sigur cum să atașați acul, întrebați medicul sau asistenta.



- Îndepărtați capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă și având grijă să nu atingeți acul și să nu permiteți acestuia să atingă nicio suprafață (vezi diagrama 1). Aveți grijă să nu îndoiți sau răsușiți capacul în timpul scoaterii, pentru a nu deteriora acul.

Diagrama 1



- Verificați dacă seringă conține 1 ml de apă pentru preparate injectabile.
- Dacă nu știți exact cum să umpleți seringă, întrebați medicul sau asistenta.
- Asigurați-vă că seringă nu conține nicio bulă de aer.
- Cu flaconul de Enbrel în poziție verticală pe o suprafață plană, cum ar fi o masă, introduceți acul seringii drept în jos, prin inelul central al dopului de culoare gri al flaconului (vezi diagrama 2). Dacă acul este corect aliniat, trebuie să simțiți o rezistență ușoară, apoi un pocnet atunci când acul trece prin centrul dopului. Uitați-vă dacă se vede vârful acului prin fereastra dopului (vezi diagrama 3). Dacă acul nu este aliniat corect, veți simți o rezistență constantă atunci când trece prin dop și nu veți auzi niciun pocnet. Nu introduceți acul înclinat deoarece aceasta poate cauza îndoirea acului și/sau poate împiedica adăugarea corespunzătoare de solvent în flacon (vezi diagrama 4).

Diagrama 2

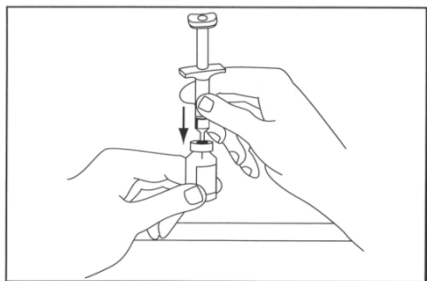


Diagrama 3

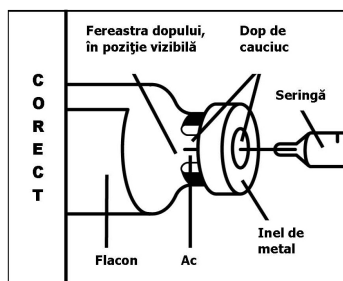
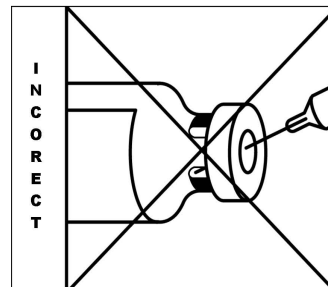


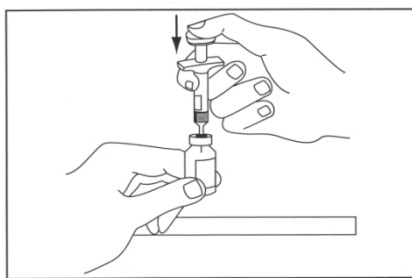
Diagrama 4



#### d. Adăugarea de apă pentru preparate injectabile

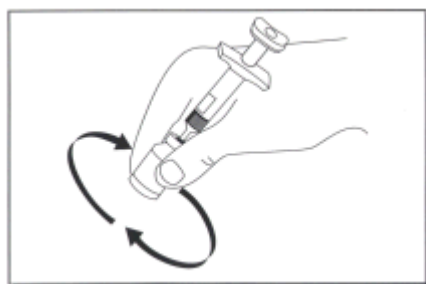
- Împingeți **FOARTE ÎNCET** pistonul până când toată apa pentru preparate injectabile trece în flacon. Aceasta va ajuta la reducerea spumei (o multitudine de bule) (vezi diagrama 5).

Diagrama 5



- Lăsați seringă în poziție. Imprimați câteva ușoare mișcări circulare flaconului, pentru a dizolva pulberea (vezi diagrama 6). **NU** scuturați flaconul. Așteptați până când se dizolvă întreaga cantitate de pulbere (de obicei durează mai puțin de 10 minute). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. **NU** utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. Reluați operațiunea cu un nou flacon de Enbrel, apă pentru preparate injectabile, seringă, ac și tampoane.

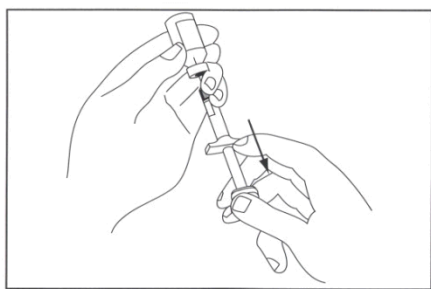
Diagrama 6



**e. Extragerea soluției de Enbrel din flacon**

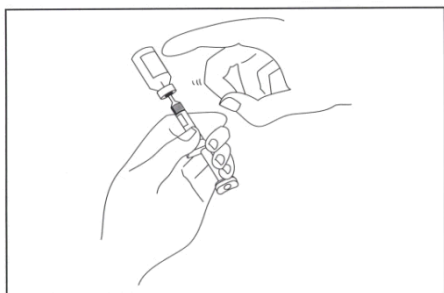
- Cu acul aflat încă în flacon, mențineți flaconul la nivelul ochilor, cu susul în jos. Trageți încet de piston pentru a extrage lichidul în seringă (vezi diagrama 7). Pe măsură ce nivelul lichidului din flacon scade, s-ar putea să fie nevoie să extrageți parțial acul pentru a-i menține vârful în lichid. Pentru pacienții adulți, extrageți întregul volum. Pentru copii, extrageți numai acea cantitate de lichid pe care v-a indicat-o medicul copilului.

Diagrama 7



- Cu acul încă introdus în flacon, verificați dacă există bule de aer în seringă. Loviți ușor seringă pentru ca bulele să urce către partea de sus a seringii, lângă ac (vezi diagrama 8). Apăsăți încet pistonul pentru a împinge bulele afară din seringă, în flacon. Dacă în timp ce faceți acest lucru împingeți din greșeală lichid înapoi în flacon, trageți ușor de piston pentru a extrage lichidul înapoi în seringă.

Diagrama 8



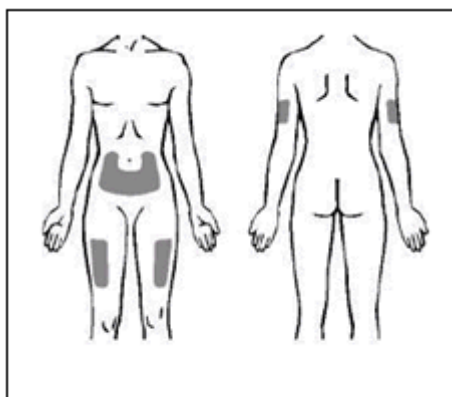
- Scoateți acul complet din flacon. Din nou, nu atingeți acul și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.

*(Notă: După ce ați efectuat acești pași, este posibil să rămână în flacon o cantitate mică de lichid. Acest lucru este normal.)*

#### **f. Alegerea locului de injectare**

- Cele trei locuri de injectare recomandate pentru Enbrel includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 9). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 9



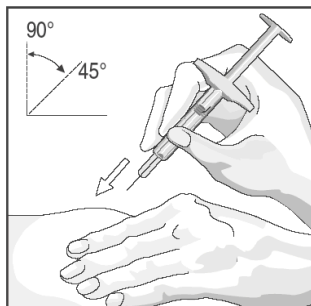
- La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
- Dacă dumneavoastră sau copilul aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

#### **g. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel**

- Ștergeți locul în care urmează să fie injectat Enbrel cu un tampon cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
- Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă ca pe un creion.

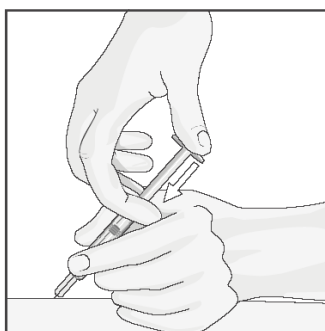
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele, sub un unghi de  $45^\circ$  -  $90^\circ$  (vezi diagrama 10). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră sau copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 10



- Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 11).

Diagrama 11



- După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus.
- Apăsăți un tampon de vată pe locul injecției timp de 10 secunde. Poate apărea o sângerare ușoară. **NU** frecați locul injecției. Aplicarea unui bandaj este opțională.

#### **h. Eliminarea consumabilelor**

- Seringă și acul nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Nu puneți **niciodată** la loc capacul unui ac. Eliminați acul și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă sau un farmacist care cunosc Enbrel.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 25 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Enbrel poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, Enbrel este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, Enbrel poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Enbrel poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Enbrel este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazisul sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerat la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt

tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Enbrel, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați Enbrel.

## Copii și adolescenți

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

## **Enbrel împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

## **Sarcina și alăptarea**

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **3. Cum să utilizați Enbrel**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)**

##### Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Enbrel.

##### Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Enbrel și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Enbrel nu va avea niciun



efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artritei psoriazice la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

### **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Pulberea trebuie dizolvată înainte de utilizare. **Instrucțiunile detaliate asupra modului de preparare și injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiunile pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”.** Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

### **Dacă uitați să injectați Enbrel**

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Enbrel**

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

##### Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **întrăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruiă a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și

tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injecție care a fost utilizat recent); și durere de cap.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboesală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Enbrel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Înainte de prepararea soluției de Enbrel, Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Se recomandă utilizarea imediat după prepararea soluției de Enbrel. Cu toate acestea, soluția poate fi utilizată în decurs de 6 ore când este păstrată la temperaturi de până la 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule.

Eliminați cu atenție orice cantitate de soluție de Enbrel care nu a fost injectată în decurs de 6 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enbrel

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare flacon de Enbrel 25 mg conține etanercept 25 mg.

Celelalte componente sunt:

Pulbere: manitol (E421), zahăr și trometamol.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului

Enbrel 25 mg este furnizat sub formă de pulbere albă și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru injecție). Fiecare cutie conține 4, 8 sau 24 flacoane unidoză, 4, 8 sau 24 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile, 4, 8 sau 24 de ace, 4, 8 sau 24 de adaptoare pentru flacon și 8, 16 sau 48 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

## 7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

- a. **Introducere**
- b. **Pregătirea pentru injectare**
- c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**
- d. **Adăugarea solventului**
- e. **Extragerea soluției de Enbrel din flacon**
- f. **Atașarea acului la seringă**
- g. **Alegerea locului de injectare**
- h. **Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel**
- i. **Eliminarea consumabilelor**

### a. **Introducere**

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica tehnica pentru auto-injectare sau pentru a face o injecție unui copil. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Această injecție nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament.

### b. **Pregătirea pentru injectare**

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
- Tăvița de dozaj trebuie să conțină articolele prezentate mai jos. (În caz contrar, nu utilizați tăvița și întrebați farmacistul). Utilizați numai articolele specificate mai jos. **NU** utilizați nicio altă seringă.

*1 Flacon cu Enbrel*

*1 Seringă preumplută conținând solvent limpede, incolor (apă pentru preparate injectabile)*

*1 Ac*

*1 Adaptor pentru flacon*

*2 Tamponare cu alcool medicinal*

- Verificați data de expirare înscrisă atât pe eticheta flaconului cât și pe eticheta seringii. Acestea nu trebuie utilizate după data înscrisă (luna și anul).

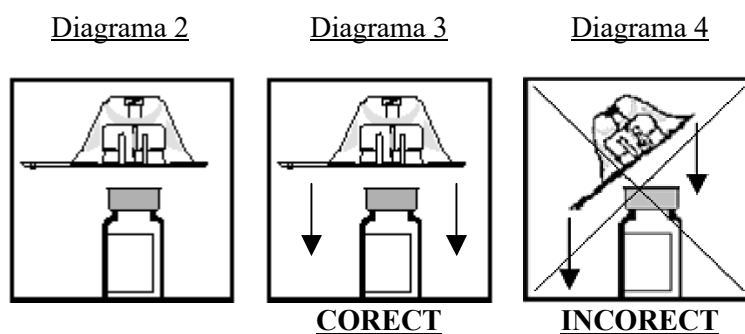
### c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**

- Scoateți conținutul tăviței.
- Scoateți capacul din plastic al flaconului de Enbrel (vezi diagrama 1). **NU** îndepărtați dopul de culoare gri sau inelul din aluminiu din jurul părții de sus a flaconului.

Diagrama 1

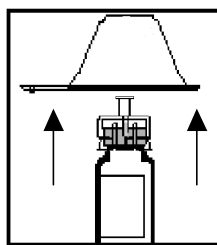


- Utilizați un nou tampon cu alcool medicinal pentru a șterge dopul de culoare gri al flaconului de Enbrel. După ștergere, nu atingeți dopul cu mâna și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.
- Puneți flaconul în poziție verticală pe o suprafață curată și plană.
- Înlăturați suportul de hârtie al ambalajului adaptorului pentru flacon.
- Menținându-l în ambalajul din plastic, plasați adaptorul în partea superioară a flaconului de Enbrel astfel încât vârful adaptorului pentru flacon să fie centrat cu cercul reliefat de pe partea superioară a dopului flaconului (vezi diagrama 2).
- Cu o mână, mențineți ferm flaconul pe suprafața plană. Cu cealaltă mână, împingeți **CU PUTERE DREPT ÎN JOS** pe ambalajul adaptorului până când simțiți că vârful adaptorului penetrează dopul flaconului și **AUZIȚI ȘI SIMȚIȚI CADRUL ADAPTORULUI AȘEZÂNDU-SE ÎN POZIȚIE** (vezi diagrama 3). **NU** apăsați adaptorul în unghi (vezi diagrama 4). Este important ca vârful adaptorului pentru flacon să penetreze complet dopul flaconului.



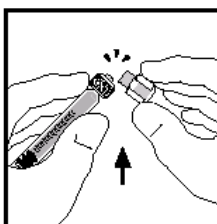
- Ținând flaconul cu o mână, înlăturați ambalajul din plastic de pe adaptorul pentru flacon (vezi diagrama 5).

Diagrama 5



- Înlăturați capacul de protecție al seringii rupând capacul alb de-a lungul perforației. Pentru a face acest lucru țineți gulerul capacului alb cu o mână și, apucând capătul acestuia cu cealaltă mână, îndoțiți-l în sus și în jos până când se rupe (vezi diagrama 6). **NU înlăturați gulerul alb care rămâne pe seringă.**

Diagrama 6

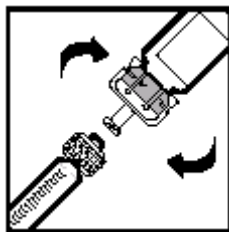


- Nu utilizați o seringă la care perforația este deja ruptă. Repetați operațiunea cu o altă tăviță de dozare.



- Ținând corpul de sticlă al seringii (nu gulerul alb) într-o mână și adaptorul pentru flacon (nu flaconul) în cealaltă mână, conectați seringă la adaptorul pentru flacon introducând vârful în deschizătură și rotind în sens orar până când se fixează complet (vezi diagrama 7).

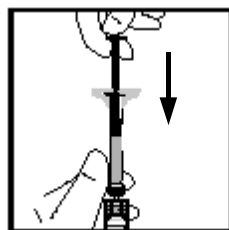
Diagrama 7



#### d. Adăugarea solventului

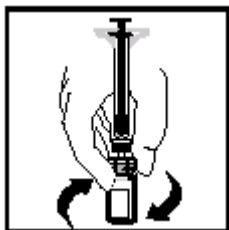
- Ținând flaconul pe suprafața plană, împingeți **FOARTE ÎNCET** pistonul până când tot solventul trece în flacon. Aceasta va ajuta la reducerea spumei (o multitudine de bule) (vezi diagrama 8).
- Odată ce solventul a fost adăugat la Enbrel, pistonul se poate mișca în sus singur. Aceasta se datorează presiunii aerului și nu reprezintă un motiv de îngrijorare.

Diagrama 8



- Cu seringă atașată, imprimați câteva ușoare mișcări circulare flaconului, pentru a dizolva pulberea (vezi diagrama 9). **NU** scuturați flaconul. Așteptați până când se dizolvă întreaga cantitate de pulbere (de obicei durează mai puțin de 10 minute). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. **NU** utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. Reluați operațiunea cu o altă tăviță de dozaj.

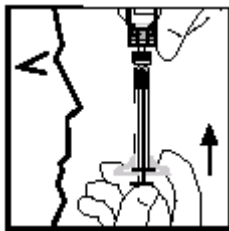
Diagrama 9



#### e. Extragerea soluției de Enbrel din flacon

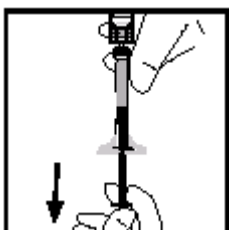
- Cu seringă încă atașată la flacon și la adaptorul flaconului, țineți flaconul cu susul în jos la nivelul ochilor. Împingeți pistonul până la capăt în seringă (vezi diagrama 10).

Diagrama 10



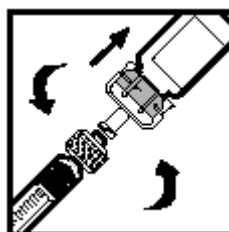
- Apoi, trageți încet de piston pentru a extrage lichidul în seringă (vezi diagrama 11). Pentru pacienții adulți, extrageți întregul volum. Pentru copii, extrageți numai acea cantitate de lichid pe care v-a indicat-o medicul copilului. După ce ați extras întreaga cantitate de Enbrel din flacon, este posibil să rămână o cantitate oarecare de aer în seringă. Nu trebuie să vă preocupe acest lucru pentru că veți înlătura aerul mai târziu.

Diagrama 11



- Ținând flaconul în sus, deșurubați seringă de la adaptorul flaconului rotind-o în sensul invers acelor de ceasornic (vezi diagrama 12).

Diagrama 12



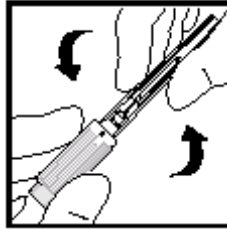
- Puneți seringă umplută pe suprafața curată, plană. Asigurați-vă că vârful nu atinge nimic. Aveți grijă să nu apăsați pe piston.

*(Notă: După ce ați efectuat acești pași, este posibil să rămână în flacon o cantitate mică de lichid. Acest lucru este normal.)*

#### **f. Atașarea acului la seringă**

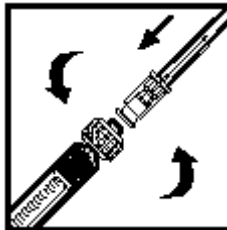
- Acul a fost pus într-un capac din plastic pentru a fi menținut steril.
- Pentru a deschide capacul din plastic, țineți cu o mână capătul scurt, larg. Puneți cealaltă mână pe porțiunea lungă a capacului.
- Pentru a rupe sigiliul, îndoiți capătul mai larg în sus și în jos până se rupe (vezi diagrama 13).

Diagrama 13



- După ruperea sigiliului, înlăturați capătul scurt, larg, al capacului din plastic.
- Acul va rămâne în partea lungă a capacului.
- Ținând cu o mână acul și capacul, luați seringă și introduceți vârful acesteia în deschizătura acului.
- Atașați seringă la ac rotind în sensul acelor de ceasornic până când se fixează complet (vezi diagrama 14).

Diagrama 14



- Îndepărtați capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă și având grijă să nu atingeți acul și să nu permiteți acestuia să atingă nicio suprafață (vezi diagrama 15). Aveți grijă să nu îndoiiți sau răsuciți capacul în timpul scoaterii, pentru a nu deteriora acul.

Diagrama 15



- Ținând seringă cu acul în sus, scoateți orice bulă de aer împingând încet pistonul până când aerul este eliminat (vezi diagrama 16).

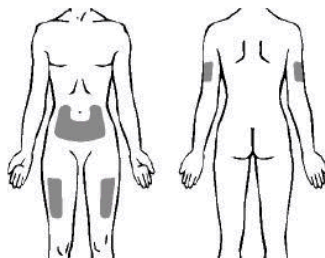
Diagrama 16



### g. Alegerea locului de injectare

- Cele trei locuri de injectare recomandate pentru Enbrel includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 17). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 17

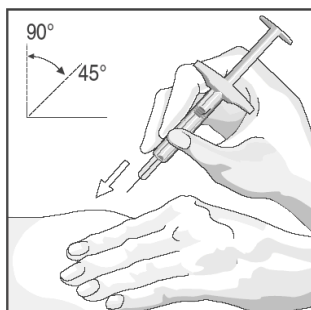


- La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. **NU** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
- Dacă dumneavoastră sau copilul aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

### h. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel

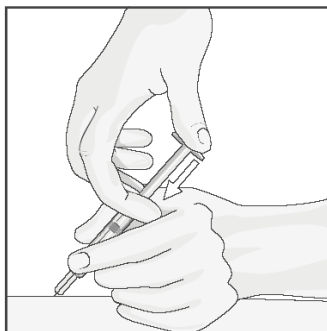
- Ștergeți locul în care urmează să fie injectat Enbrel cu un tampon cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
- Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă ca pe un creion.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele, sub un unghi de 45° - 90° (vezi diagrama 18). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră sau copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 18



- Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 19).

Diagrama 19



- După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus.
- Apăsați un tampon de vată pe locul injecției timp de 10 secunde. Poate apărea o sângerare ușoară. **Nu FRECAȚI** locul injecției. Aplicarea unui bandaj este opțională.

**i. Eliminarea consumabilelor**

- Seringa și acele nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Eliminați acele și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc Enbrel.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Enbrel poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, Enbrel este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, Enbrel poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Enbrel poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Enbrel este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerare la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt

tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Enbrel, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Latex:** Capacul acului este fabricat din latex (cauciuc natural uscat). Înainte de utilizarea Enbrel, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră în cazul în care capacul acului va fi manipulat de o persoană cu hipersensibilitate (alergie), cunoscută sau posibilă, la latex, sau dacă urmează ca Enbrel să fie administrat unei asemenea persoane.
- **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați Enbrel.

## Copii și adolescenți

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.



Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

### **Enbrel împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

### **Sarcina și alăptarea**

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Enbrel conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Enbrel**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Seringa preumplută este disponibilă în concentrații de 25 mg și 50 mg.

### **Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)**

#### **Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă**

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să

vă injectați Enbrel.

### Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Enbrel și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Enbrel nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de Enbrel (10 mg, 25 mg sau 50 mg).

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

### **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

**Instrucțiunile detaliate asupra modului de injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”.** Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

### **Dacă uitați să injectați Enbrel**

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți

aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Enbrel**

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții alergice**

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Eruptii cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

### **Reacții adverse grave**

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, eruptii pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală

- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului)
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este “mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom

de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Enbrel**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea seringii din frigider, **așteptați aproximativ 15-30 minute pentru ca soluția de Enbrel din seringă să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Enbrel trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Enbrel**

#### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml soluție, reprezentând etanercept 25 mg.

### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține 1,0 ml soluție, reprezentând etanercept 50 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului**

#### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Enbrel este furnizat sub formă seringă preumplută conținând o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis (soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 4, 8, 12 sau 24 seringi preumplute și 4, 8, 12 sau 24 de tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Enbrel este furnizat sub formă seringă preumplută conținând o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis (soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 2, 4 sau 12 seringi preumplute și 2, 4 sau 12 tampoane cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

#### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

### Introducere

**Pasul 1: Pregătirea pentru injectare**

**Pasul 2: Alegerea locului de injectare**

**Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel**

**Pasul 4: Eliminarea consumabilelor**

### Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica tehnica pentru auto-injectare sau pentru a face o injecție unui copil. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Soluția de Enbrel nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament înainte de utilizare.

### Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

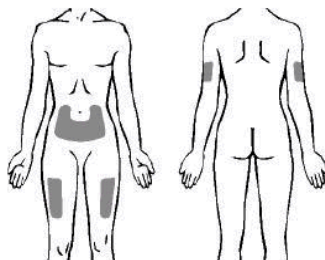
1. Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
2. Scoateți din frigider cutia de Enbrel care conține seringile preumplute și puneți-o pe suprafața de lucru plană. Începând de la unul dintre colțurile de sus, desfaceți capacul de hârtie din partea de sus și din părțile laterale ale tăviței. Scoateți o seringă preumplută și un tampon cu alcool medicinal și puneți-le pe suprafața de lucru. Nu agitați seringă preumplută cu Enbrel. Repoziționați capacul de hârtie înapoi peste tăviță și puneți cutia conținând toate seringile preumplute rămase înapoi în frigider. Vă rugăm să consultați pct. 5 pentru instrucțiuni asupra modului de păstrare al Enbrel. Dacă aveți întrebări în legătură cu modul de păstrare, contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru explicații suplimentare.
3. **Trebuie să așteptați 15 până la 30 minute pentru ca soluția de Enbrel din seringă să ajungă la temperatura camerei. NU scoateți capacul acului în timp ce așteptați să ajungă la temperatura camerei. Dacă așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei injecția ar putea fi mai confortabilă pentru dumneavoastră. Nu încălziți Enbrel în niciun alt mod (de exemplu: nu îl încălziți în cuptorul cu microunde sau cu ajutorul apei calde).**
4. Aduceți celelalte materiale de care veți avea nevoie pentru injectare. Acestea includ tamponul cu alcool medicinal din cutia de Enbrel și un tampon de vată sau un tifon.
5. Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă caldă.
6. Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.



## Pasul 2: Alegerea locului de injectare

1. Cele trei locuri recomandate pentru injectarea Enbrel cu ajutorul seringii preumplute includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 1). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 1

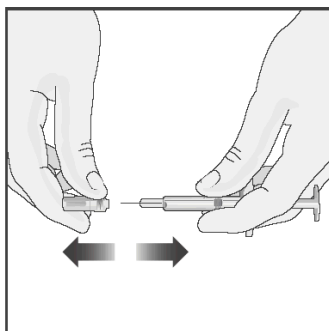


2. La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă dumneavoastră sau copilul aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

## Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel

1. Ștergeți locul în care urmează să fie injectat Enbrel cu tamponul cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
2. Luați seringă preumplută de pe suprafața de lucru plană. Scoateți capacul acului trăgând ferm de seringă, dintr-o mișcare (vezi diagrama 2). **Fiiți atenți să nu îndoiiți sau să răsuciți capacul în timpul scoaterii, evitând astfel deformarea acului.** Când scoateți capacul acului, este posibil să existe o picătură de lichid la capătul acului; acest lucru este normal. Nu atingeți acul și nu permiteți contactul acestuia cu nicio suprafață. Nu atingeți și nu loviți pistonul. Aceasta ar putea provoca scurgerea lichidului.

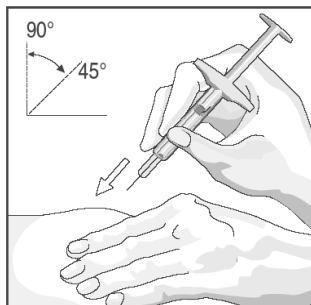
Diagrama 2



3. Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă, ca pe un creion.

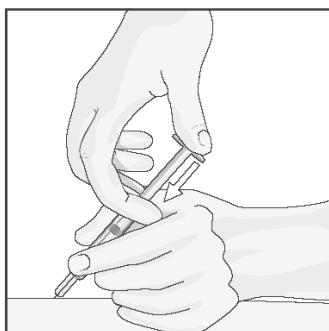
4. Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele sub un unghi de  $45^\circ$  -  $90^\circ$  (vezi diagrama 3). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră sau copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 3



5. Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 4).

Diagrama 4



6. După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus. Poate apărea o sângerare ușoară la locul injectiei. Puteți apăsa un tampon de vată sau un tifon pe locul injectiei, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectiei. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectiei cu un bandaj.

#### **Pasul 4: Eliminarea consumabilelor**

- Seringa preumplută este de unică folosință. Seringa și acul nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Nu puneți **NICIODATĂ** la loc capacul unui ac. Eliminați acul și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc Enbrel.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Enbrel poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, Enbrel este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, Enbrel poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Enbrel poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Enbrel este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerare la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau

dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Enbrel, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Latex:** Capacul acului stiloului injector MYCLIC este fabricat din latex (cauciuc natural uscat). Înainte de utilizarea Enbrel, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră în cazul în care capacul acului va fi manipulat de o persoană cu hipersensibilitate (alergie), cunoscută sau posibilă, la latex, sau dacă urmează ca Enbrel să fie administrat unei asemenea persoane.
- **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați Enbrel.

## **Copii și adolescenți**

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

## **Enbrel împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

## **Sarcina și alăptarea**

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **Enbrel conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Enbrel**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Vi s-a prescris Enbrel în concentrație de 25 mg. Pentru dozele de 50 mg este disponibilă o concentrație de 50 mg de Enbrel.

## **Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)**

### Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Enbrel.

### Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Enbrel și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Enbrel nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

## **Utilizarea la copii și adolescenți**

Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de Enbrel (10 mg, 25 mg sau 50 mg).

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

## **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

**Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel”. Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.**

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel.

## **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

## Dacă uitați să injectați Enbrel

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

## Dacă încetați să utilizați Enbrel

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

### Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înărăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele



- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutateii corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului)
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este “mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.

- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vinetii pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Enbrel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe stiloul injector (pen) preumplut MYCLIC, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea stiloului injector (pen) preumplut din frigider, **așteptați aproximativ 15-30 minute pentru ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Enbrel trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă de inspectare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enbrel

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare stilou injektor (pen) MYCLIC conține etanercept 25 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului

Enbrel este furnizat sub formă de soluție injectabilă în stilou injektor (pen) preumplut (MYCLIC) (soluție injectabilă). Stiloul injektor (pen) MYCLIC conține o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis. Fiecare cutie conține 4, 8 sau 24 stilouri injectoare (pen) preumplute și 4, 8 sau 24 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

#### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## 7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

### Introducere

#### Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea Enbrel

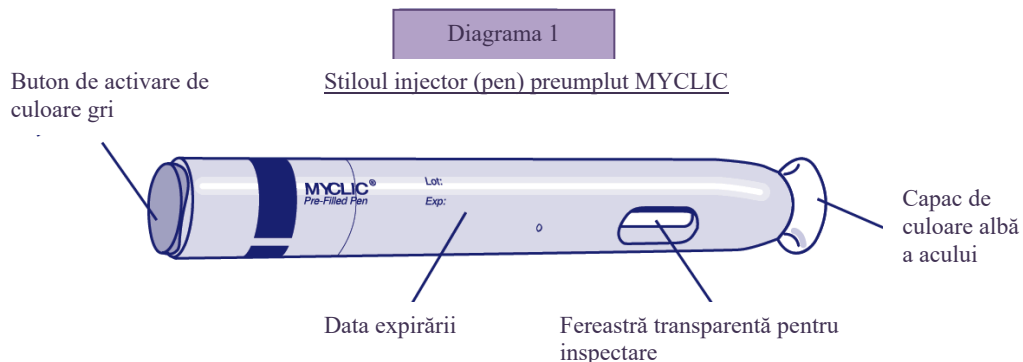
#### Pasul 2: Alegerea locului de injectare

#### Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel

#### Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit

### Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de utilizare a stiloului injector (pen) MYCLIC pentru injectarea Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica cum să vă injectați Enbrel. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles cum să utilizați stiloul injector (pen) MYCLIC în mod adecvat. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei pentru ajutor.



#### Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea Enbrel

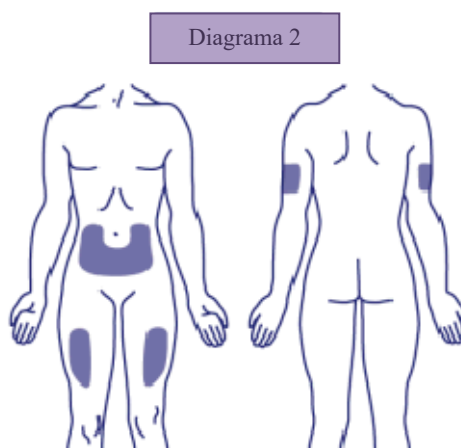
1. Alegeți o suprafață de lucru curată, plană și bine iluminată.
2. Adunați materialele de care aveți nevoie pentru injecție și puneți-le pe suprafața aleasă.
  - a. un stilou injector (pen) preumplut MYCLIC și un tampon cu alcool medicinal (luați aceste materiale din cutia cu stilouri injectoare (pen) din frigider). Nu agitați stiloul injector (pen).
  - b. un tampon de vată sau un tifon
3. **Verificați data expirării (lună/an) de pe stiloul injector (pen).** Dacă data este depășită, nu utilizați stiloul injector (pen) și luați legătura cu farmacistul dumneavoastră.
4. Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă pentru inspecție. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

5. **Lăsați capacul de culoare albă al acului pe loc și așteptați aproximativ 15–30 minute** pentru ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei. Dacă așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei injecția ar putea fi mai confortabilă pentru dumneavoastră. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. **Nu lăsați niciodată stiloul injector (pen) la vederea și îndemâna copiilor.**

În timp ce așteptați ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, citiți pasul 2 (de mai jos) și alegeți locul de injectare.

### **Pasul 2: Alegerea locului de injectare (vezi Diagrama 2)**

1. Locul de injectare recomandat este partea din față a regiunii mijlocii a coapselor. Dacă preferați, puteți utiliza alternativ zona stomacului, dar asigurați-vă că alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric). Dacă altcineva vă face injecția, partea exterioară a brațelor poate fi, de asemenea, utilizată.

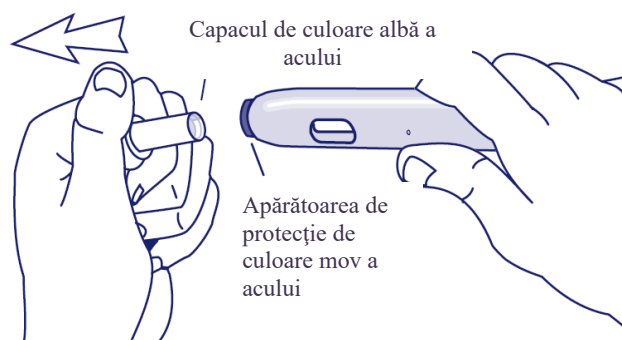


2. Fiecare injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinatețită sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase.

### **Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel**

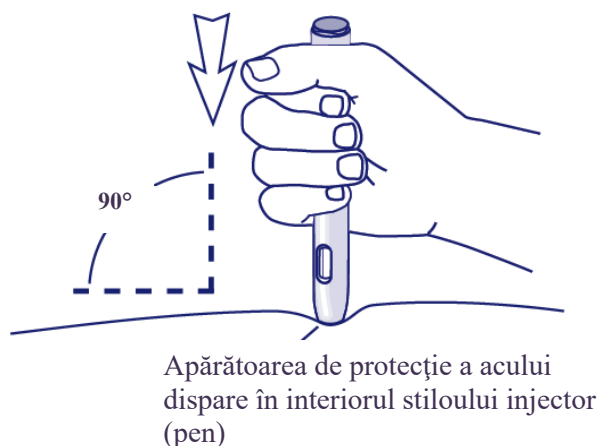
1. În timp ce așteptați aproximativ 15–30 minute pentru ca soluția din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, spălați-vă mâinile cu apă și săpun.
2. Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool printr-o mișcare circulară și lăsați să se usuce. Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
3. Luați stiloul injector (pen) și scoateți capacul de culoare albă al acului, trăgând printr-o mișcare rectilinie (vezi Diagrama 3). Pentru a evita deformarea acului din stiloul injector (pen), nu îndoiți capacul de culoare albă al acului în timpul scoaterii și nu-l atașați la loc după ce l-ați scos. După scoaterea capacului acului, veți vedea o apărătoare de protecție a acului, de culoare mov, ieșind puțin în afara capătului stiloului injector (pen). Acul va rămâne protejat în interiorul penului până la activarea acestuia. Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă l-ați scăpat pe jos fără capacul acului aplicat.

Diagrama 3



4. Apucând ușor pielea din jurul locului de injectare între degetul mare și degetul arătător ale mâinii libere, puteți face injectția mai ușor și în condiții mai confortabile.
5. Țineți stiloul în unghi drept ( $90^\circ$ ) față de locul de injectare. **Împingeți ferm capătul deschis al stiloului injector (pen) pe piele**, astfel încât apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen). Se va vedea o ușoară depresiune a pielii (vezi Diagrama 4). Stiloul injector (pen) poate fi activat doar dacă apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen).

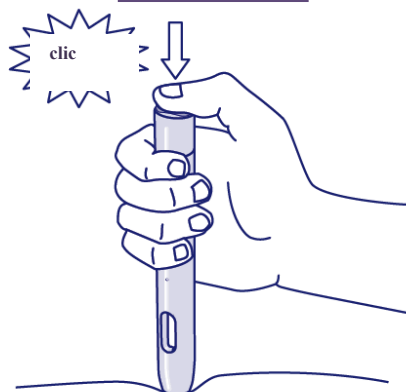
Diagrama 4



6. În timp ce apăsați ferm stiloul injector (pen) pe piele pentru a vă asigura că apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen), **apăsați centrul butonului gri** de la partea superioară a stiloului injector (pen) cu degetul mare, pentru a începe injectarea (vezi Diagrama 5). Când apăsați centrul butonului veți auzi un clic. **Continuați să țineți stiloul apăsat ferm pe piele, până când auziți al doilea clic**, sau timp de 10 secunde după primul clic (oricare are loc mai întâi).

Notă: Dacă nu reușiți să inițiați injectția conform indicațiilor, apăsați stiloul injector (pen) mai ferm pe piele și apoi apăsați iar butonul gri.

Diagrama 5



7. Când auziți al doilea „clic” (sau, dacă nu auziți al doilea „clic”, după ce au trecut 10 secunde), injecția dumneavoastră este terminată (vezi Diagrama 6). Puteți ridica acum stiloul injector (pen) de pe piele (vezi Diagrama 7). La ridicarea stiloului injector (pen), apărătoarea de culoare mov a acului va ieși automat pentru a acoperi acul.

Diagrama 6

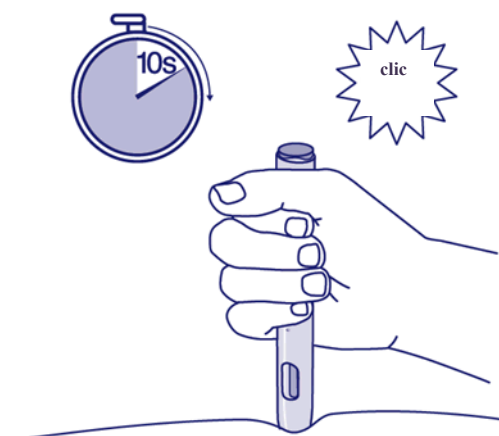
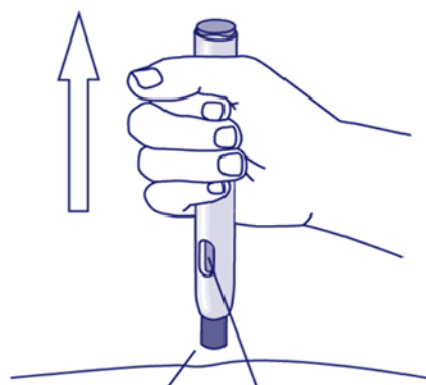


Diagrama 7



Purple needle safety

Inspection window

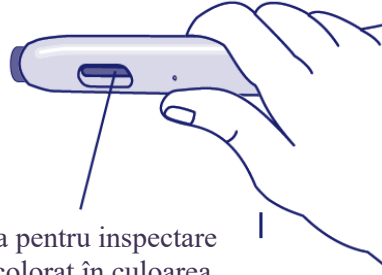
Apărătoarea de protecție de culoare mov a acului iese pentru a acoperi acul

Fereastra pentru inspecție va deveni de culoare mov

8. Fereastra pentru inspectarea stiloului injector (pen) trebuie să fie acum complet mov, confirmând faptul că doza a fost injectată corect (vezi Diagrama 8). Dacă fereastra nu este complet mov, adresați-vă asistentei sau farmacistului pentru ajutor, deoarece este posibil ca stiloul să nu fi injectat complet soluția de Enbrel. Nu încercați să utilizați din nou stiloul injector (pen) și nu utilizați un alt stilou fără acordul asistentei dumneavoastră sau farmacistului.



Diagrama 8



Fereastra pentru inspectare  
se va fi colorat în culoarea  
violet.

9. Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectării.

#### **Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit**

- Stiloul injector (pen) este numai de unică folosință - nu trebuie reutilizat în nici un caz. Eliminați stiloul injector (pen) folosit așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul. Nu încercați să montați la loc capacul stiloului injector (pen).

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc Enbrel.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Enbrel poate fi utilizat pentru **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă, **artrita psoriazică**, **spondilartrita axială severă** inclusiv **spondilita anchilozantă** și **psoriazisul** moderat sau sever – în fiecare din aceste cazuri, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În poliartrita reumatoidă, Enbrel este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Enbrel poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu implicare articulară multiplă, Enbrel poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale. Pentru pacienții cu articulații simetrice multiple dureroase sau umflate (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Enbrel poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Enbrel este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți alergici la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerare la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce dumneavoastră sau copilul ați încetat să utilizați Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau

dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Enbrel, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Latex:** Capacul acului stiloului injector MYCLIC este fabricat din latex (cauciuc natural uscat). Înainte de utilizarea Enbrel, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră în cazul în care capacul acului va fi manipulat de o persoană cu hipersensibilitate (alergie), cunoscută sau posibilă, la latex, sau dacă urmează ca Enbrel să fie administrat unei asemenea persoane.
- **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferiți de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca dumneavoastră sau copilul să luați o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp luați Enbrel.

## **Copii și adolescenți**

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

## **Enbrel împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Nici dumneavoastră și nici copilul nu trebuie să utilizați Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

## **Sarcina și alăptarea**

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **Enbrel conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per unitate dozată, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Enbrel**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Vi s-a prescris Enbrel în concentrație de 50 mg. Pentru dozele de 25 mg este disponibilă o concentrație de 25 mg de Enbrel.

## **Dozajul la pacienții adulți (cu vârste de 18 ani sau mai mari)**

### Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Enbrel.

### Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Enbrel și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Enbrel nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

## **Utilizarea la copii și adolescenți**

Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de Enbrel (10 mg, 25 mg sau 50 mg).

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

## **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

**Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel”. Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.**

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel.

## **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

## Dacă uitați să injectați Enbrel

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

## Dacă încetați să utilizați Enbrel

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

### Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înrautățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele

- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutateii corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului)
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămâni, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.



- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vinetii pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Enbrel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe stiloul injector (pen) preumplut MYCLIC, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea stiloului injector (pen) preumplut din frigider, **așteptați aproximativ 15-30 minute pentru ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Enbrel trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă de inspectare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este turbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enbrel

Substanța activă a Enbrel este etanercept. Fiecare stilou injector (pen) MYCLIC conține etanercept 50 mg.

Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, clorhidrat de L-arginină, fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului

Enbrel este furnizat sub formă de soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (MYCLIC) (soluție injectabilă). Stiloul injector (pen) MYCLIC conține o soluție injectabilă limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis. Fiecare cutie conține 2, 4 sau 12 stilouri injectoare (pen) preumplute și 2, 4 sau 12 de tamponi cu alcool medicinal. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

#### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A. / N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Utilizarea stiloului injector (pen) preumplut MYCLIC pentru injectarea Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

### Introducere

#### Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea Enbrel

#### Pasul 2: Alegerea locului de injectare

#### Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel

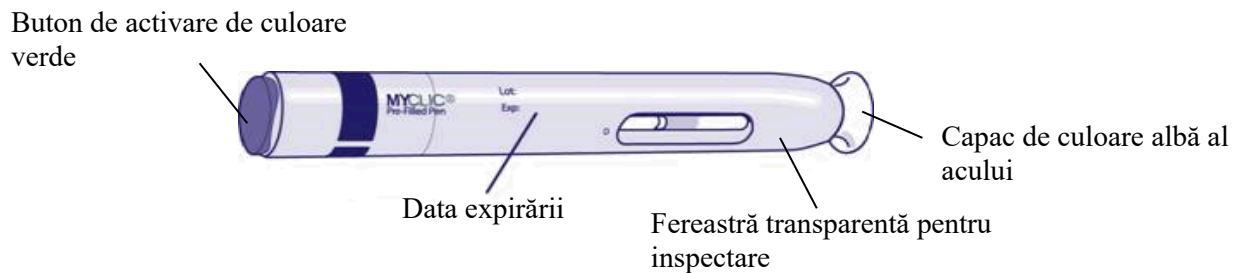
#### Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit

### Introducere

Instrucțiunile de mai jos explică modul de utilizare a stiloului injector (pen) MYCLIC pentru injectarea Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia vă va explica cum să vă injectați Enbrel. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles cum să utilizați stiloul injector (pen) MYCLIC în mod adecvat. Dacă aveți întrebări privind modul de injectare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei pentru ajutor.

### Diagrama 1

#### Stiloul injector (pen) preumplut MYCLIC



#### Pasul 1: Pregătirea pentru injectarea Enbrel

1. Alegeți o suprafață de lucru curată, plană și bine iluminată.
2. Adunați materialele de care aveți nevoie pentru injecție și puneți-le pe suprafața aleasă.
  - a. un stilou injector (pen) preumplut MYCLIC și un tampon cu alcool medicinal (luați aceste materiale din cutia cu stilouri injectoare (pen) din frigider). Nu agitați stiloul injector (pen).
  - b. un tampon de vată sau un tifon
3. **Verificați data expirării (lună/an) de pe stiloul injector (pen).** Dacă data este depășită, nu utilizați stiloul injector (pen) și luați legătura cu farmacistul dumneavoastră.
4. Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă pentru inspectare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Enbrel. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

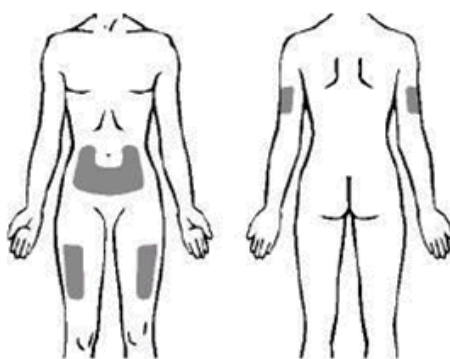
5. **Lăsați capacul de culoare albă al acului pe loc și așteptați aproximativ 15–30 minute** pentru ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei. Dacă așteptați ca soluția să ajungă la temperatura camerei injecția ar putea fi mai confortabilă pentru dumneavoastră. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. **Nu lăsați niciodată stiloul injector (pen) la vederea și îndemâna copiilor.**

În timp ce așteptați ca soluția de Enbrel din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, citiți pasul 2 (de mai jos) și alegeți locul de injectare.

### **Pasul 2: Alegerea locului de injectare (vezi Diagrama 2)**

1. Locul de injectare recomandat este partea din față a regiunii mijlocii a coapselor. Dacă preferați, puteți utiliza alternativ zona stomacului, dar asigurați-vă că alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric). Dacă altcineva vă face injecția, partea exterioară a brațelor poate fi, de asemenea, utilizată.

Diagrama 2



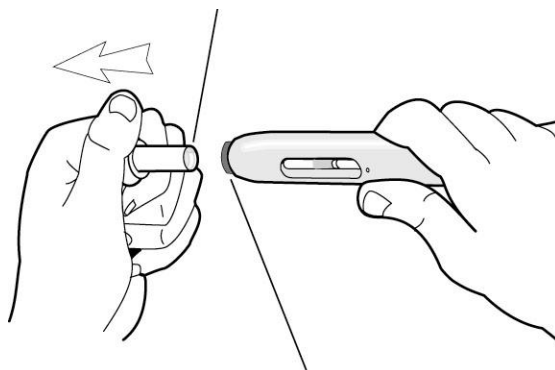
2. Fiecare injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă aveți psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase.

### **Pasul 3: Injectarea soluției de Enbrel**

1. În timp ce așteptați aproximativ 15–30 minute pentru ca soluția din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei, spălați-vă mâinile cu apă și săpun.
2. Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool printr-o mișcare circulară și lăsați să se usuce. Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
3. Luați stiloul injector (pen) și scoateți capacul de culoare albă al acului, trăgând printr-o mișcare rectilinie (vezi Diagrama 3). Pentru a evita deformarea acului din stiloul injector (pen), nu îndoiți capacul de culoare albă al acului în timpul scoaterii și nu-l atașați la loc după ce l-ați scos. După scoaterea capacului acului, veți vedea o apărătoare de protecție a acului, de culoare mov, ieșind puțin în afara capătului stiloului injector (pen). Acul va rămâne protejat în interiorul penului până la activarea acestuia. Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă l-ați scăpat pe jos fără capacul acului aplicat.

### Diagrama 3

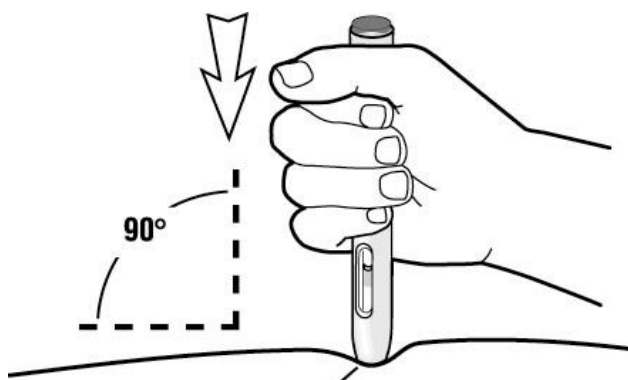
#### Capacul de culoare albă al acului



Apărătoarea de protecție de culoare mov a acului

4. Apucând ușor pielea din jurul locului de injectare între degetul mare și degetul arătător ale mâinii libere, puteți face injecția mai ușor și în condiții mai confortabile.
5. Țineți stiloul în unghi drept ( $90^\circ$ ) față de locul de injectare. **Împingeți ferm capătul deschis al stiloului injector (pen) pe piele**, astfel încât apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen). Se va vedea o ușoară depresiune a pielii (vezi Diagrama 4). Stiloul injector (pen) poate fi activat doar dacă apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen).

### Diagrama 4

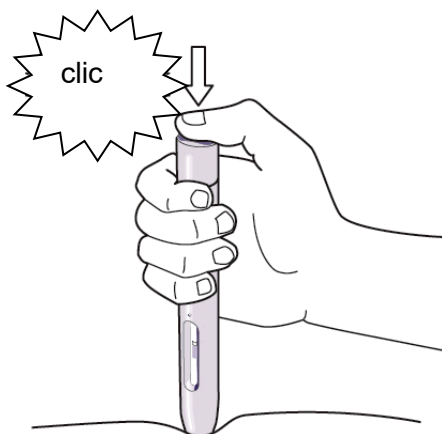


Apărătoarea de protecție a acului  
dispare în interiorul stiloului injector (pen)

6. În timp ce apăsați ferm stiloul injector (pen) pe piele pentru a vă asigura că apărătoarea de protecție a acului este împinsă complet în interiorul stiloului injector (pen), **apăsați centrul butonului verde** de la partea superioară a stiloului injector (pen) cu degetul mare, pentru a începe injectarea (vezi Diagrama 5). Când apăsați centrul butonului veți auzi un clic. **Continuați să țineți stiloul apăsător pe piele, până când auziți al doilea clic**, sau timp de 10 secunde după primul clic (oricare are loc mai întâi).

Notă: Dacă nu reușiți să inițiați injecția conform indicațiilor, apăsați stiloul injector (pen) mai ferm pe piele și apoi apăsați iar butonul verde.

Diagrama 5



7. Când auziți al doilea „clic” (sau, dacă nu auziți al doilea „clic”, după ce au trecut 10 secunde), injecția dumneavoastră este terminată (vezi Diagrama 6). Puteți ridica acum stiloul injector (pen) de pe piele (vezi Diagrama 7). La ridicarea stiloului injector (pen), apărătoarea de protecție de culoare mov a acului va ieși automat pentru a acoperi acul.

Diagrama 6

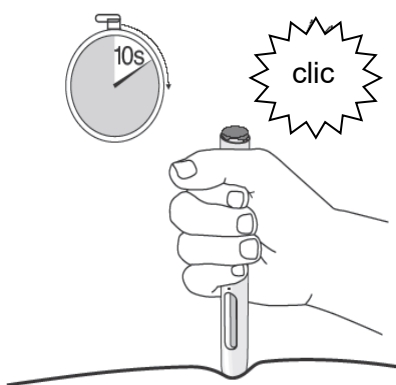
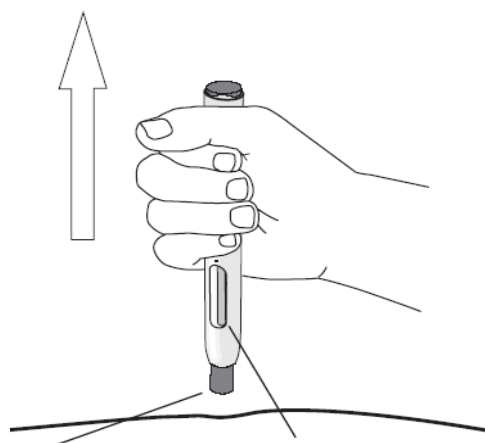


Diagrama 7

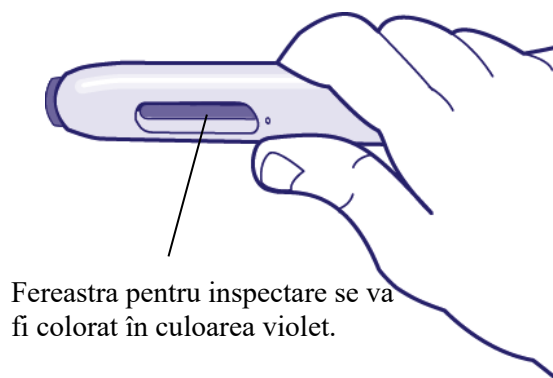


Apărătoarea de protecție de culoare mov a acului iese pentru a acoperi acul

Fereastra pentru inspectare va deveni de culoare mov

8. Fereastra pentru inspectarea stiloului injector (pen) trebuie să fie acum complet mov, confirmând faptul că doza a fost injectată corect (vezi Diagrama 8). Dacă fereastra nu este complet mov, adresați-vă asistentei sau farmacistului pentru ajutor, deoarece este posibil ca stiloul să nu fi injectat complet soluția de Enbrel. Nu încercați să utilizați din nou stiloul injector (pen) și nu utilizați un alt stilou fără acordul asistentei dumneavoastră sau farmacistului.

Diagrama 8



9. Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectării.

#### **Pasul 4: Eliminarea stiloului injector (pen) MYCLIC folosit**

- Stiloul injector (pen) este numai de unică folosință - nu trebuie reutilizat în nici un caz. Eliminați stiloul injector (pen) folosit așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul. Nu încercați să montați la loc capacul stiloului injector (pen).

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc Enbrel.**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Enbrel 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, de uz pediatric etanercept

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea, Cardul pacientului, care conține informații importante privind siguranța, despre care trebuie să fiți avertizat înaintea și în timpul tratamentului cu Enbrel.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

Informațiile din acest prospect sunt grupate pe următoarele 7 puncte:

1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel
3. Cum să utilizați Enbrel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enbrel
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel (vezi verso)

#### 1. Ce este Enbrel și pentru ce se utilizează

Enbrel este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Enbrel acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

Enbrel este prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
  - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani
  - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enbrel

### Nu utilizați Enbrel

- dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră este alergic la etanercept sau la oricare dintre celelalte componente ale Enbrel (enumerare la pct. 6). În cazul în care copilul are reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Enbrel și contactați-vă medicul imediat.
- dacă copilul are, sau prezintă riscul de a face, o infecție gravă a sângelui denumită sepsis. Dacă sunteți nesigur, vă rugăm să vă contactați medicul.
- dacă copilul are o infecție de orice fel. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Enbrel, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** În cazul în care copilul prezintă reacții alergice precum constricție toracică, respirație șuierătoare, amețeală sau erupții pe piele, nu mai injectați Enbrel și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă copilul face o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul copilului cu Enbrel.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă copilul are antecedente de infecții recurente, sau dacă suferă de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă copilul prezintă simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea copilului, în vederea depistării infecțiilor, după ce copilul a încetat să utilizeze Enbrel.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Enbrel, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înaintea inițierii tratamentului cu Enbrel. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă copilul a avut vreodată tuberculoză sau dacă a fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are sau a avut vreodată hepatită B. Înainte ca copilul să înceapă tratamentul cu Enbrel, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Enbrel poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Enbrel.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul are hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Enbrel în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care copilul prezintă semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Enbrel.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă copilul are scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Enbrel reprezintă un tratament potrivit.

- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă copilul are antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Enbrel trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a i se administra Enbrel, spuneți medicului dacă copilul are sau a avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Enbrel pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit Enbrel sau alte medicamente care acționează în același fel ca și Enbrel au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Enbrel au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă copilul dumneavoastră prezintă orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă copilul a fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Enbrel. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Enbrel nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră are antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Enbrel nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră suferă de granulomatoză Wegener, discutați cu medicul.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul are diabet sau ia medicamente pentru tratamentul diabetului. Medicul dumneavoastră ar putea decide ca copilul să ia o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp ia Enbrel.

### Copii și adolescenți

**Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de utiliza Enbrel. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Enbrel. Vă rugăm să discutați cu medicul copilului înainte ca acesta să primească vreun vaccin.

Enbrel nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

### Enbrel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Copilul nu trebuie să utilizeze Enbrel cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

### Sarcina și alăptarea

Enbrel trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat Enbrel în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase Enbrel în timpul sarcinii. Medicul

dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Enbrel în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Enbrel nu trebuie să alăpteze, deoarece Enbrel trece în laptele matern la om.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Enbrel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Enbrel**

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Enbrel este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală. Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Flaconul cu concentrația de 10 mg este destinat copiilor, prescris în doză de 10 mg sau mai mică. Fiecare flacon trebuie utilizat doar pentru o singură doză, la un singur pacient, iar orice cantitate de soluție neutilizată trebuie aruncată.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg Enbrel pe kg (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani, doza uzuală este de 0,8 mg de Enbrel pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Enbrel nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

### **Modul și calea de administrare**

Administrarea Enbrel se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Enbrel poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Pulberea trebuie dizolvată înainte de utilizare. **Instrucțiuni detaliate asupra modului de preparare și injectare a Enbrel sunt furnizate la punctul 7, „Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel”.** Nu amestecați soluția de Enbrel cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal zilele din săptămână în care trebuie să fie utilizat Enbrel

## **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Enbrel**

Dacă ați utilizat mai mult Enbrel decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), spuneți imediat unui medic sau farmacist. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

## **Dacă uitați să injectați Enbrel**

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în zilele obișnuite(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu administrați copilului o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

## **Dacă încetați să utilizați Enbrel**

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții alergice**

În cazul în care se întâmplă copilului vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu îi mai administrați nicio cantitate de Enbrel. Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. În cazul în care copilul are oricare dintre simptomele de mai sus, este posibil să aibă o reacție alergică la Enbrel, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

### **Reacții adverse grave**

Dacă observați una dintre următoarele reacții, copilul ar putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe pielea sau încheieturile copilului
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înărăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație

de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor copilului

- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau duceți copilul la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Enbrel includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):  
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):  
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):  
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului)
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):  
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii

limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele; activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

### Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Enbrel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Înainte de prepararea soluției de Enbrel, Enbrel poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Enbrel trebuie eliminat. Se recomandă să înregistrați data la care Enbrel este scos din frigider și data după care Enbrel trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider). Această nouă dată de expirare nu trebuie să depășească data de expirare menționată pe cutie.

După prepararea soluției de Enbrel se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, soluția poate fi utilizată până la 6 ore când este păstrată la temperaturi până la 25°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la de culoare galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enbrel

Componenta activă a Enbrel este etanercept. Fiecare flacon de Enbrel 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric conține 10 mg de etanercept. După reconstituire, soluția conține etanercept 10 mg/ml.

Celelalte componente sunt:

Pulbere: manitol (E421), zahăr și trometamol.

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Enbrel și conținutul ambalajului

Enbrel 10 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă de uz pediatric este furnizat sub formă de pulbere albă și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Fiecare cutie conține 4 flacoane, 4 seringi preumplute cu apă pentru preparate injectabile, 4 ace, 4 adaptoare pentru flacon și 8 tampoane cu alcool medicinal.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

#### Fabricantul:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs

Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **België/Belgique/Belgien Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Česká Republika**

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

#### **Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01



**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARLEesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Instrucțiuni pentru prepararea și administrarea injecției cu Enbrel

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

- a. **Introducere**
- b. **Pregătirea pentru injectare**
- c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**
- d. **Adăugarea solventului**
- e. **Extragerea soluției de Enbrel din flacon**
- f. **Atașarea acului la seringă**
- g. **Alegerea locului de injectare**
- h. **Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel**
- i. **Eliminarea consumabilelor**

### a. **Introducere**

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a Enbrel. Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni și să le urmați pas cu pas. Medicul copilului sau asistenta acestuia vă vor instrui asupra tehnicii de efectuare a injecției și asupra cantității de administrat copilului. Nu încercați să administrați o injecție decât dacă sunteți sigur că ați înțeles modul de pregătire și administrare a injecției.

Această injecție nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau flacon cu niciun alt medicament. Vezi pct. 5 pentru instrucțiuni privind păstrarea Enbrel.

### b. **Pregătirea pentru injectare**

- Spălați-vă bine pe mâini.
- Alegeți o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată.
- Tăvița de dozaj trebuie să conțină articolele prezentate mai jos. (În caz contrar, nu utilizați tăvița și întrebați farmacistul). Utilizați numai articolele specificate mai jos. **NU** utilizați nicio altă seringă.

*1 Flacon cu Enbrel*

*1 Seringă preumplută conținând solvent limpede, incolor (apă pentru preparate injectabile)*

*1 Ac*

*1 Adaptor pentru flacon*

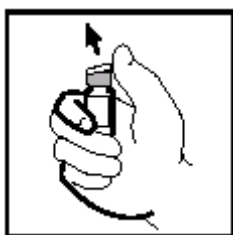
*2 Tampoane cu alcool medicinal*

- Verificați data de expirare înscrisă atât pe eticheta flaconului cât și pe eticheta seringii. Acestea nu trebuie utilizate după data înscrisă (luna și anul).

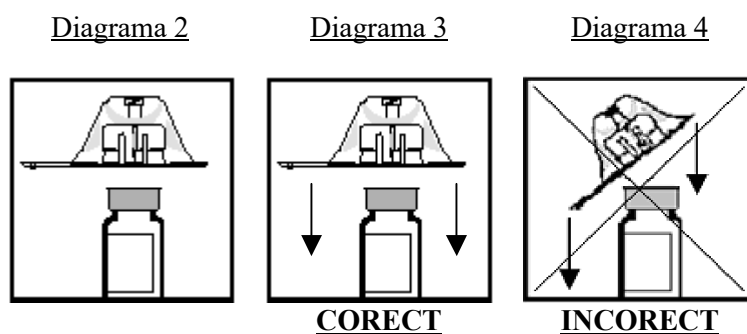
### c. **Pregătirea dozei de Enbrel pentru injectare**

- Scoateți conținutul tăviței.
- Scoateți capacul din plastic al flaconului de Enbrel (vezi diagrama 1). **NU** îndepărtați dopul de culoare gri sau inelul din aluminiu din jurul părții de sus a flaconului.

Diagrama 1

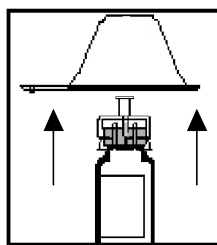


- Utilizați un nou tampon cu alcool medicinal pentru a șterge dopul de culoare gri al flaconului de Enbrel. După ștergere, nu atingeți dopul cu mâna și nu permiteți ca acesta să atingă vreo suprafață.
- Puneți flaconul în poziție verticală pe o suprafață curată și plană.
- Înlăturați suportul de hârtie al ambalajului adaptorului pentru flacon.
- Menținându-l în ambalajul din plastic, plasați adaptorul în partea superioară a flaconului de Enbrel astfel încât vârful adaptorului pentru flacon să fie centrat cu cercul reliefat de pe partea superioară a dopului flaconului (vezi diagrama 2).
- Cu o mână, mențineți ferm flaconul pe suprafața plană. Cu cealaltă mână, împingeți **CU PUTERE DREPT ÎN JOS** pe ambalajul adaptorului până când simțiți că vârful adaptorului penetrează dopul flaconului și **AUZIȚI ȘI SIMȚIȚI CADRUL ADAPTORULUI AȘEZÂNDU-SE ÎN POZIȚIE** (vezi diagrama 3). **NU** apăsați adaptorul în unghi (vezi diagrama 4). Este important ca vârful adaptorului pentru flacon să penetreze complet dopul flaconului.



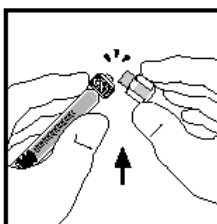
- Ținând flaconul cu o mână, înlăturați ambalajul din plastic de pe adaptorul pentru flacon (vezi diagrama 5).

Diagrama 5



- Înlăturați capacul de protecție al seringii rupând capacul alb de-a lungul perforației. Pentru a face acest lucru țineți gulerul capacului alb cu o mână și, apucând capătul acestuia cu cealaltă mână, îndoți-l în sus și în jos până când se rupe (vezi diagrama 6). **NU înlăturați gulerul alb care rămâne pe seringă.**

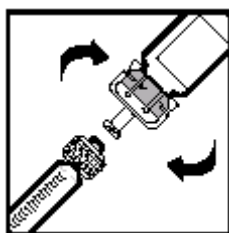
Diagrama 6



- Nu utilizați seringă dacă perforația dintre vârful și gulerul acesteia este deja ruptă. Repetați operațiunea cu o altă tăviță de dozare.

- Ținând corpul de sticlă al seringii (nu gulerul alb) într-o mână și adaptorul pentru flacon (nu flaconul) în cealaltă mână, conectați seringă la adaptorul pentru flacon introducând vârful în deschizătură și rotind în sens orar până când se fixează complet (vezi diagrama 7).

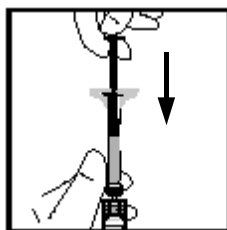
Diagrama 7



#### d. Adăugarea solventului

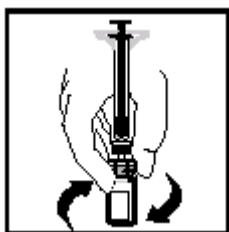
- Ținând flaconul pe suprafața plană, împingeți **FOARTE ÎNCET** pistonul până când tot solventul trece în flacon. Aceasta va ajuta la reducerea spumei (o multitudine de bule) (vezi diagrama 8).
- Odată ce solventul a fost adăugat la Enbrel, pistonul se poate mișca în sus singur. Aceasta se datorează presiunii aerului și nu reprezintă un motiv de îngrijorare.

Diagrama 8



- Cu seringă atașată, imprimați câteva ușoare mișcări circulare flaconului, pentru a dizolva pulberea (vezi diagrama 9). **NU** scuturați flaconul. Așteptați până când se dizolvă întreaga cantitate de pulbere (de obicei durează mai puțin de 10 minute). Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis sau maro deschis, fără elemente solide, flocoane sau particule. Este posibil ca în flacon să rămână o anumită cantitate de spumă albă – acest lucru este normal. **NU** utilizați Enbrel dacă întreaga cantitate de pulbere din flacon nu se dizolvă în decurs de 10 minute. Reluați operațiunea cu o altă tăviță de dozaj.

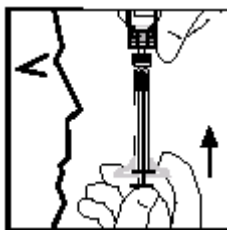
Diagrama 9



#### e. Extragerea soluției de Enbrel din flacon

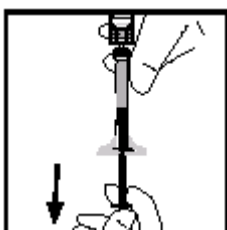
- Medicul sau asistenta acestuia trebuie să vă fi instruit asupra cantității adecvate de soluție care trebuie extrasă din flacon. Dacă nu ați fost instruit de către medic, vă rugăm să îl/să o contactați.
- Cu seringă încă atașată la flacon și la adaptorul flaconului, țineți flaconul cu susul în jos la nivelul ochilor. Împingeți pistonul până la capăt în seringă (vezi diagrama 10).

Diagrama 10



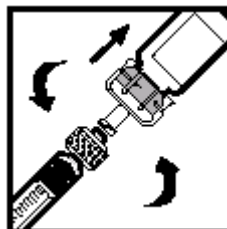
- Apoi, trageți încet de piston pentru a extrage lichidul în seringă (vezi diagrama 11). Extrageți numai acea cantitate de lichid pe care v-a indicat-o medicul copilului. După ce ați extras întreaga cantitate de Enbrel din flacon, este posibil să rămână o cantitate oarecare de aer în seringă. Nu trebuie să vă preocupe acest lucru pentru că veți înlătura aerul mai târziu.

Diagrama 11



- Ținând flaconul în sus, deșurubați seringă de la adaptorul flaconului rotind-o în sensul invers acelor de ceasornic (vezi diagrama 12).

Diagrama 12

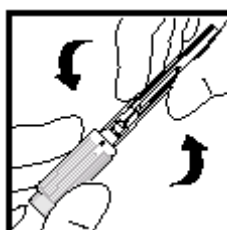


- Puneți seringă umplută pe suprafața curată, plană. Asigurați-vă că vârful nu atinge nimic. Aveți grijă să nu apăsați pe piston.

**f. Atașarea acului la seringă**

- Acul a fost pus într-un capac din plastic pentru a fi menținut steril.
- Pentru a deschide capacul din plastic, țineți cu o mână capătul scurt, larg. Puneți cealaltă mână pe porțiunea lungă a capacului.
- Pentru a rupe sigiliul, îndoiți capătul mai larg în sus și în jos până se rupe (vezi diagrama 13).

Diagrama 13



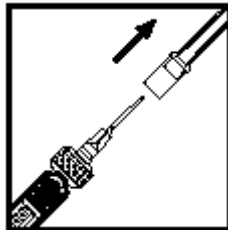
- După ruperea sigiliului, înlăturați capătul scurt, larg, al capacului din plastic.
- Acul va rămâne în partea lungă a capacului.
- Ținând cu o mână acul și capacul, luați seringă și introduceți vârful acesteia în deschizătura acului.
- Atașați seringă la ac rotind în sensul acelor de ceasornic până când se fixează complet (vezi diagrama 14).

Diagrama 14



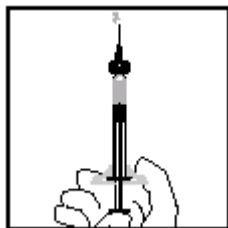
- Îndepărtați capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă și având grijă să nu atingeți acul și să nu permiteți acestuia să atingă nicio suprafață (vezi diagrama 15). Aveți grijă să nu îndoiiți sau răsuciți capacul în timpul scoaterii, pentru a nu deteriora acul.

Diagrama 15



- Ținând seringă cu acul în sus, scoateți orice bulă de aer împingând încet pistonul până când aerul este eliminat (vezi diagrama 16).

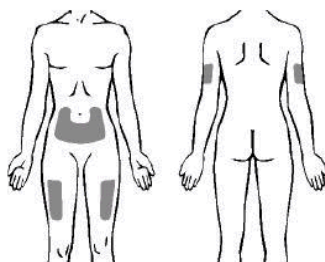
Diagrama 16



#### **g. Alegerea locului de injectare**

- Cele trei locuri de injectare recomandate pentru Enbrel includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul, cu excepția unei regiuni de 5 cm în jurul ombilicului; și (3) partea exterioară a brațelor (vezi diagrama 17). Dacă vă injectați singur, nu trebuie să utilizați partea exterioară a brațelor.

Diagrama 17

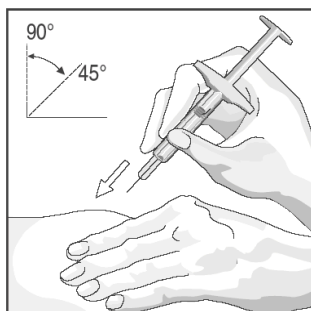


- La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. **NU** injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrice sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
- Dacă copilul are psoriazis, trebuie să încercați să nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).

#### **h. Pregătirea locului de injectare și injectarea soluției de Enbrel**

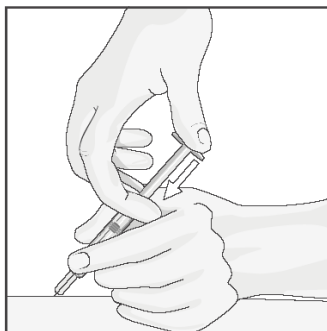
- Ștergeți locul în care urmează să fie injectat Enbrel cu un nou tampon cu alcool medicinal, printr-o mișcare circulară. **NU** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.
- Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă ca pe un creion.
- Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele, sub un unghi de 45° - 90° (vezi diagrama 18). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru copil. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.

Diagrama 18



- Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm **lent**, constant (vezi diagrama 19).

Diagrama 19



- După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus.
- Apăsați un tampon de vată pe locul injecției timp de 10 secunde. Poate apărea o sângerare ușoară. **Nu FRECAȚI** locul injecției. Aplicarea unui bandaj este opțională.

**i. Eliminarea consumabilelor**

- Seringa și acele nu trebuie **NICIODATĂ** refolosite. Eliminați acele și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul.

**Dacă aveți întrebări, vă rugăm să discutați cu un medic, o asistentă medicală sau un farmacist care cunosc Enbrel.**