

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enbrel®, 50 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: etanercept

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je humani receptor faktora nekroze tumora p75, Fc fuzioni protein dobijen rekombinantnom DNK tehnologijom u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO ćelijama). Etanercept je dimer himernih proteina dobijen genetskim inženjeringom, fuzijom domena za vezivanje ekstracelularnog liganda na receptoru-2 humanog tumorskog faktora nekroze (TNFR2/p75) i Fc domena humanog IgG1. Ova Fc komponenta sadrži pokretljivu vezu, CH₂ i CH₃ regione, ali ne CH₁ region humanog IgG1. Etanercept sadrži 934 aminokiseline i ima relativnu molekulsku masu od oko 150 kilodaltona. Specifična aktivnost etanercepta je 1,7 x 10⁶ jedinica/mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar do opalescentan, bezbojan do bledo žuto ili bledo braon obojen rastvor. Rastvor može da sadrži providne do bele amorfne čestice u tragovima.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za terapiju umerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih kada nema adekvatnog odgovora na antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (DMARDs), uključujući metotreksat (ukoliko nije kontraindikovano).

Enbrel se može primeniti kao monoterapija u slučaju da postoji netolerancija na metotreksat, ili kada dalje lečenje metotreksatom nije odgovarajuće.

Enbrel je takođe indikovano za terapiju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih koji prethodno nisu lečeni metotreksatom.

Primena leka Enbrel, samog ili u kombinaciji sa metotreksatom, pokazala je usporenu progresiju oštećenja zglobova, što je praćeno pomoću radiografskih snimaka, kao i poboljšanje fizičkih funkcija.

Juvenilni idiopatski artritis

Terapija poliartritisa (reumatoidni faktor pozitivan ili negativan) i proširenog oligoartritisa kod dece i adolescenata starijih od 2 godine koji nisu imali adekvatan odgovor na metotreksat, ili koji su netolerantni na metotreksat.

Lečenje psorijaznog artritisa kod adolescenata starijih od 12 godina koji nisu imali adekvatan odgovor na metotreksat, ili koji su netolerantni na metotreksat.

Lečenje artritisa povezano sa entezitismom kod adolescenata starijih od 12 godina koji nisu imali adekvatan odgovor na metotreksat, ili koji su netolerantni na konvencionalnu terapiju.

Upotreba leka Enbrel nije ispitana kod dece mlađe od 2 godine.

Psorijazni artritis

Terapija aktivnog i progresivnog psorijaznog artritisa kod odraslih kod kojih postoji neadekvatan odgovor na antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (DMARDs). Pokazano je da primena leka Enbrel dovodi do poboljšanja fizičkih funkcija kod pacijenata sa psorijaznim artritisom i smanjenja progresije perifernog oštećenja zglobova, dokazano rentgenskim snimcima kod pacijenata sa poliarтикуlarnim simetričnim psorijaznim artritisom.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

Terapija teškog aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih kod kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Terapija teškog aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza (nr-AxSpA) kod odraslih pacijenata, sa objektivnim znacima inflamacije, na koje ukazuju povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetnom rezonancom (eng. *magnetic resonance imaging*, MRI), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Terapija umerene do teške plak psorijaze kod odraslih koji ne reaguju, kod kojih su kontraindikovani, ili kod kojih se razvila netolerancija na sistemske lekove kao što su ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu svetlost A (eng. *psoralen and ultraviolet-A light*, PUVA) (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza

Terapija hronične teške plak psorijaze kod dece i adolescenata starijih od 6 godina kod kojih bolest nije adekvatno kontrolisana ili kod kojih se razvila netolerancija na drugu sistemsku ili fototerapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Enbrel treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste koji imaju iskustva u dijagnostikovanju i lečenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza, plak psorijaze ili pedijatrijske plak psorijaze. Pacijentima koji su na terapiji lekom Enbrel treba dati „Karticu sa upozorenjima za pacijenta“.

Lek Enbrel je dostupan u dve jačine: 25 mg i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučeni režim doziranja leka Enbrel je 25 mg dva puta nedeljno. Alternativni režim doziranja od 50 mg jednom nedeljno se pokazao kao bezbedan i efikasan (videti odeljak 5.1).

Psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Preporučeni režim doziranja leka Enbrel je 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci ukazuju da se klinički odgovor najčešće postiže tokom 12 nedelja terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih se klinički odgovor ne ispolji u ovom vremenskom periodu.

Plak psorijaza

Preporučeni režim doziranja leka Enbrel je 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno. Alternativne doze od 50 mg dva puta nedeljno mogu se primenjivati najduže tokom 12 nedelja, a zatim, ukoliko ima potrebe, može se nastaviti sa dozom od 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno. Terapija lekom Enbrel traje dok se ne postigne remisija, najduže do 24 nedelje. Kod nekih odraslih pacijenata može se razmotriti nastavak terapije, po isteku 24 nedelje (videti odeljak 5.1). Kod pacijenata kod kojih nije primećeno poboljšanje nakon 12. nedelje treba obustaviti terapiju. Ukoliko je posle pauze ponovo indikovana primena leka Enbrel, treba se pridržavati istih smernica u vezi dužine trajanja terapije. Doza treba da bude 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije jetre i bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doza. Doziranje i način primene isti su kao kod odraslih od 18 do 64 godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Doziranje leka Enbrel određuje se na osnovu telesne mase kod pedijatrijskih pacijenata. Pacijentima telesne mase manje od 62,5 kg treba davati preciznu dozu na osnovu mg/kg koristeći prašak i rastvarač za rastvor za injekciju ili prašak za rastvor za injekciju (videti ispod doziranje za određenu indikaciju). Pacijenti, telesne mase 62,5 kg i više, mogu koristiti fiksne doze napunjenog injekcionog šprica ili pena sa uloškom.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je: 0,4 mg/kg (do maksimalnih 25 mg po dozi), koja se daje dva puta nedeljno u vidu supkutane injekcije, sa intervalom od 3 do 4 dana između doza ili 0,8 mg/kg (do maksimalnih 50 mg po dozi) jednom nedeljno. Potrebno je razmotriti prekid terapije kod pacijenata kod kojih se ne zabeleži pozitivan odgovor nakon 4 meseca.

Kod dece sa JIA telesne mase manje od 25 kg, odgovarajuća bi bila upotreba leka Enbrel, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju jačine 10 mg.

Lek Enbrel u obliku praška i rastvarača za rastvor za injekciju, jačine 10 mg nije registrovan u Republici Srbiji.

Nisu sprovedene formalne kliničke studije kod dece uzrasta od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o bezbednosti iz registra pacijenata sugerišu da je bezbednosni profil kod dece od 2 do 3 godine starosti sličan kao i kod odraslih i dece uzrasta od 4 godine i starije, kada se dozira svake nedelje 0,8 mg/kg supkutano (videti odeljak 5.1).

Primena leka Enbrel, kod dece mlađe od 2 godine sa juvenilnim idiopatskim artritismom nije primenljiva.

Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalnih 50 mg po dozi) jednom nedeljno u periodu od najduže 24 nedelje. Terapija se treba obustaviti kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor nakon 12 nedelja terapije.

Ukoliko je terapija lekom Enbrel ponovo indikovana, treba se pridržavati ovih smernica u vezi dužine trajanja terapije. Doza treba biti 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom nedeljno.

Generalno, korišćenje leka Enbrel kod dece mlađe od 6 godina sa indikacijom plak psorijaze, nije primenjivo.

Način primene

Lek Enbrel se primenjuje supkutanom injekcijom (videti odeljak 6.6).

Detaljan opis postupka pripreme i primene Enbrel injekcija dat je u Uputstvu za pacijenta, u delu 7: „Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije”.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Sepsa ili postojanje rizika za razvoj sepse.

Terapija lekom Enbrel ne sme se započinjati kod pacijenata sa aktivnim infekcijama, uključujući hronične ili lokalizovane infekcije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U cilju poboljšanja praćenja bioloških lekova, zaštićeni naziv i broj serije primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi (ili navedeni) u kartonu pacijenta.

Infekcije

Pacijente treba ispitati na prisustvo infekcija pre, za vreme i posle terapije lekom Enbrel uzimajući u obzir da je prosečna vrednost poluvremena eliminacije etanercepta oko 70 h (u rasponu od 7 h do 300 h).

Ozbiljne infekcije, sepsa, tuberkuloza i oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije, listerioze i legioneloze, prijavljene su prilikom upotrebe leka Enbrel (videti odeljak 4.8). Izazivači ovih infekcija su bakterije, mikobakterije, gljivice, virusi i paraziti (uključujući protozoe). U nekim slučajevima, određene gljivične i druge oportunističke infekcije mogu biti neprepoznate, što dovodi do odlaganja odgovarajućeg lečenja a ponekad i do smrti. Prilikom procene pojave infekcije kod pacijenata, treba uzeti u obzir rizik od pojavljivanja oportunističkih infekcija (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Pacijent kod koga se javi nova infekcija dok je na terapiji lekom Enbrel treba da bude pod strogim nadzorom lekara. Ukoliko se razviju ozbiljne infekcije, primenu leka Enbrel treba prekinuti. Bezbednost i efikasnost leka Enbrel kod pacijenata sa hroničnim infekcijama nije ispitivana. Lekari treba vrlo oprezno da razmotre upotrebu leka Enbrel kod pacijenata sa anamnezom hroničnih ili rekurentnih infekcija, kao i kod pacijenata sa stanjima koja povećavaju sklonost ka razvoju infekcija, kao što je uznapredovali ili slabo kontrolisani dijabetes.

Tuberkuloza

Kod pacijenata koji su primali lek Enbrel prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu sa ekstra pulmonalnim lokalizacijama.

Pre početka terapije lekom Enbrel, sve pacijente treba ispitati na postojanje aktivne i neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ovo ispitivanje treba da uključi detaljno ispitivanje anamneze tuberkuloze ili mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i prethodnu i/ili sadašnju imunosupresivnu terapiju. Odgovarajuća ispitivanja, kao na primer tuberkulinski test i radiografiju grudnog koša, treba uraditi kod svih pacijenata (prema lokalnim preporukama). Preporučuje se da se u Karticu sa upozorenjima za pacijenta uvrste sva ispitivanja koja su

urađena. Lekare treba podsetiti na mogućnost lažno negativnih rezultata tuberkulinskog testa, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ukoliko je dijagnostikovana aktivna tuberkuloza, terapija lekom Enbrel se ne sme započeti. Ukoliko je dijagnostikovana neaktivna („latentna“) tuberkuloza, mora se započeti terapija antituberkuloticima pre početka terapije lekom Enbrel, u skladu sa lokalnim preporukama. U ovom slučaju, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika terapije lekom Enbrel.

Sve pacijente treba informisati da zatraže medicinsku pomoć ukoliko se znaci/simptomi koji ukazuju na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, gubitak telesne mase, slaba groznica) jave za vreme ili posle terapije lekom Enbrel.

Reaktivacija hepatitisa B

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B (HBV) i koji su istovremeno primali TNF-antagoniste, uključujući Enbrel. Prijavljeni slučajevi su uključivali i reaktivaciju hepatitisa B kod pacijenata koju su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre početka primene leka Enbrel. Za pacijente kod kojih se jave pozitivni rezultati na prisustvo HBV infekcije, preporučuje se konsultovanje sa lekarom koji ima iskustva u lečenju hepatitisa B. Treba biti posebno oprezan prilikom primene leka Enbrel kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B. Ove pacijente treba nadgledati da ne razviju znakove i simptome aktivne HBV infekcije, tokom terapije i nekoliko nedelja nakon prekida terapije. Nisu dostupni adekvatni podaci od pacijenata inficiranih virusom hepatitisa B lečenih anti-virusnom terapijom udruženom sa TNF-antagonistima. Kod pacijenata kod kojih se razvije HBV infekcija, treba prekinuti upotrebu leka Enbrel i treba započeti efektivnu antivirusnu terapiju uz odgovarajuće suportivno lečenje.

Pogoršanje hepatitisa C

Prijavljeni su slučajevi pogoršanja hepatitisa C kod pacijenata koji su primali lek Enbrel. Neophodan je oprez ukoliko se Enbrel primenjuje kod pacijenata sa anamnezom hepatitisa C.

Istovremena primena leka Enbrel i anakinre

U odnosu na monoterapiju lekom Enbrel, istovremena primena leka Enbrel i anakinre povezana je sa povećanim rizikom nastanka ozbiljnih infekcija i neutropenije. Ova kombinacija nije pokazala povećanje korisnog kliničkog efekta, pa se ne preporučuje istovremena primena leka Enbrel i anakinre (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Istovremena primena leka Enbrel i abatacepta

U kliničkim studijama, istovremena primena abatacepta i leka Enbrel dovela je do povećanog ispoljavanja ozbiljnih neželjenih reakcija. Ova kombinacija nije pokazala povećanje korisnog kliničkog efekata, pa se ne preporučuje upotreba ove kombinacije lekova (videti odeljak 4.5).

Alergijske reakcije

Zaštitni poklopac igle napunjenog injekcionog šprica sadrži lateks (suva prirodna guma), koji može izazvati reakcije preosetljivosti kod osoba koje daju ili primaju Enbrel, a kod kojih je utvrđena ili se sumnja na preosetljivost na lateks.

Alergijske reakcije vezane za primenu leka Enbrel su često prijavljivane. Alergijske reakcije uključuju angioedem i urtikariju, a javljaju se i ozbiljne reakcije. Ukoliko dođe do ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, terapiju lekom Enbrel treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

Prilikom primene leka Enbrel, kao i kod drugih TNF-antagonista, postoji mogućnost štetnog uticaja leka na odbrambene mehanizme koji štite od infekcija i maligniteta, budući da TNF učestvuje u procesu inflamacije i ćelijskog imunog odgovora. U studiji na 49 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji su lečeni lekom Enbrel, nije bilo dokaza smanjenja reakcija hiperosetljivosti kasnog tipa, smanjenja nivoa imunoglobulina ili promene u redosledu efektornih ćelijskih populacija.

Kod dva pacijenta sa juvenilnim idiopatskim artritismom prijavljene su infekcije varicelama sa znacima i simptomima aseptičnog meningitisa; oporavak je bio bez posledica. Pacijentima koji su izloženi virusu varicelle treba odmah prekinuti terapiju lekom Enbrel, i razmotriti profilaktičku terapiju sa *Varicella Zoster* imunoglobulinom.

Bezbednost i efikasnost primene leka Enbrel kod pacijenata sa imunosupresijom ili hroničnim infekcijama nije utvrđena.

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni i hematopoetski maligniteti (isključujući kancer kože)

U postmarketinškom periodu su prijavljeni različiti maligniteti (uključujući karcinom dojke, karcinom pluća i limfome) (videti odeljak 4.8).

Rezultati delova kontrolisanih ispitivanja TNF-antagonista ukazuju na veći broj primećenih limfoma u grupi pacijenata koji su primali TNF-antagoniste u poređenju sa kontrolnom grupom. Međutim, zabeležena učestalost pojave limfoma je retka, a i vreme praćenja pacijenata u placebo grupi je bilo kraće nego kod grupe koja je primala TNF-antagoniste. U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata na terapiji TNF-antagonistima. Primećen je povećan rizik nastanka limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, sa dugotrajnim i veoma aktivnim inflamatornim oboljenjem, koje otežava procenu rizika.

Prema dosadašnjim saznanjima, ne može se isključiti mogući rizik nastanka limfoma, leukemije ili drugih hematopoetskih ili lokalizovanih maligniteta kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Oprez je neophodan kada je u pitanju terapija TNF antagonistima za pacijente sa istorijom maligniteta ili kada je u pitanju nastavak terapije kod pacijenata kod kojih je malignitet u razvoju.

Maligniteti, od kojih su neki imali smrtni ishod, su prijavljeni kod dece, adolescenata i kod mladih (do 22 godine života) koji su primali TNF-antagoniste (početak terapije ≤ 18 godina života), uključujući lek Enbrel pri post-marketinškom praćenju. Približno polovina od svih slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih maligniteta i uključuju retke malignitete tipično povezane sa imunosupresijom. Rizik razvoja maligniteta kod dece i adolescenata na terapiji TNF-antagonistima ne može biti zanemaren.

Kanceri kože

Melanomski i ne-melanomski kanceri kože (eng. *non-melanoma skin cancer* NMSC) prijavljeni su kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima, uključujući i Enbrel. Postmarketinški slučajevi karcinoma Merkelovih ćelija su prijavljeni sa neodređenom učestalošću kod pacijanata lečenih lekom Enbrel. Periodični pregled kože se preporučuje za sve pacijente koji su sa povećanim rizikom od nastanka kancera kože.

Kombinujući rezultate kontrolisanih delova kliničkih studija za lek Enbrel, većina slučajeva NMSC je primećena kod pacijenata koji su primali Enbrel u poređenju sa pacijentima koji su bili u kontrolnoj grupi, posebno kod pacijenata sa psorijazom.

Vakcinacije

Žive vakcine ne treba davati istovremeno sa lekom Enbrel. Nema podataka o sekundarnoj transmisiji infekcija živim vakcinama kod pacijenata koji primaju Enbrel. U duplo-slepoj, placebo-kontrolisanoj randomizovanoj kliničkoj studiji 184 odrasla pacijenta sa psorijaznim artritisom su u 4. nedelji primili polivalentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu. Većina pacijenata sa psorijaznim artritisom koji su primali Enbrel u ovoj studiji je postigla efikasan imunološki odgovor B-ćelija na pneumokoknu polisaharidnu vakcinu, s tim da je titar u agregatu bio umereno niži. Kod nekoliko pacijenata zabeležene su dva puta veće vrednosti titra u odnosu na pacijente koji nisu primali Enbrel. Klinički značaj ovoga nije utvrđen.

Formiranje autoantitela

Tokom terapije lekom Enbrel može da dođe do formiranja autoantitela (videti odeljak 4.8).

Hematološke reakcije

Tokom primene leka Enbrel retko su prijavljivani slučajevi pancitopenije i veoma retko slučajevi aplastične anemije; neki od njih su bili sa smrtnim ishodom. Pacijente sa anamnezom krvnih diskrazija koji su lečeni lekom Enbrel treba pratiti sa posebnim oprezom. Sve pacijente odnosno roditelje ili staratelje pacijenata koji primaju Enbrel treba savetovati da se odmah obrate lekaru u slučaju pojave znaka i simptoma karakterističnih za krvne diskrazije ili infekcije (uporna temperatura, upala grla, pojava modrica, krvarenje, bledilo). Takve pacijente treba odmah pregledati, uključujući i pregled krvne slike; ukoliko se utvrdi da se radi o krvnoj diskraziji, treba prekinuti primenu leka Enbrel.

Neurološki poremećaji

Kod pacijenata koji primaju lek Enbrel prijavljeni su retki slučajevi demijelinizujuće bolesti CNS-a (videti odeljak 4.8). Dodatno, prijavljeni su retki slučajevi perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući *Guillain-Barré* sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju, i multifokalnu motornu neuropatiju). Iako nisu sprovedene kliničke studije kojima bi se procenila primena leka Enbrel kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, kliničke studije sa drugim TNF antagonistima kod pacijenata sa multiplom sklerozom su pokazale pojačanje aktivnosti bolesti. Pažljiva procena odnosa korist/rizik, uključujući i procenu neurološkog statusa, preporučuje se u slučaju da se Enbrel propisuje osobama sa postojećim ili skoro utvrđenim demijelinizirajućim poremećajima, ili osobama kod kojih postoji povećan rizik za razvoj demijelinizirajuće bolesti.

Kombinovana terapija

Tokom kontrolisane kliničke studije koja je trajala dve godine, kombinovana primena leka Enbrel i metotreksata kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom nije pokazala neočekivane neželjene efekte; profil neželjenih reakcija leka Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom je sličan profilu dobijenom pojedinačnim odvojenim studijama leka Enbrel i metotreksata. U toku su studije koje imaju cilj da procene bezbednost primene kombinacije tokom dužeg vremenskog perioda. Nisu sprovedene dugotrajne studije koje bi ispitale bezbednost primene leka Enbrel u kombinaciji sa drugim antireumatskim lekovima (DMARD) koji menjaju tok bolesti.

Nisu sprovedena ispitivanja primene kombinovane terapije leka Enbrel i drugih sistemskih lekova ili fototerapije za lečenje psorijaze.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka (videti odeljak 5.2) nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, iako je kliničko iskustvo kod takvih pacijenata ograničeno.

Kongestivna srčana insuficijencija

Lekari treba oprezno da primenjuju lek Enbrel kod pacijenata koji boluju od kongestivne srčane insuficijencije (eng. *congestive heart failure*, CHF). Bilo je postmarketinških izveštaja u kojima je kod pacijenata lečenih lekom Enbrel konstatovano pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, sa i bez

prepoznatljivih precipitirajućih faktora. Retko (<0,1 %) su prijavljivani slučajevi novonastale kongestivne srčane insuficijencije, uključujući i razvoj kongestivne srčane insuficijencije kod pacijenata bez poznatih kardiovaskularnih oboljenja. Neki od ovih pacijenata su bili mlađi od 50 godina. Dve velike kliničke studije koje su imale za cilj da procene primenu leka Enbrel u terapiji kongestivne srčane insuficijencije prekinute su ranije usled izostanka efekta. Iako nisu završene, podaci iz jedne od ovih studija ukazuju na pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel.

Alkoholni hepatitis

U randomizovanoj placebo-kontrolisanoj studiji faze II u kojoj je 48 hospitalizovanih pacijenata sa srednjim do teškim oblikom alkoholnog hepatitisa tretirano sa lekom Enbrel ili placebo, Enbrel nije bio efikasniji, i stopa smrtnosti kod pacijenata tretiranih lekom Enbrel je značajno veća nakon 6 meseci. Posledično, Enbrel ne bi trebalo koristiti za terapiju alkoholnog hepatitisa. Treba biti oprezan ukoliko se uvodi Enbrel kod pacijenata koji imaju srednji do teži oblik alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Rezultati placebo-kontrolisane studije, srednje dužine trajanja od 25 meseci, na 89 odraslih pacijenata koji su primali Enbrel uz standardnu terapiju (uključujući ciklofosamid ili metotreksat i glukokortikoide), ukazuju na to da Enbrel nije efikasan u lečenju Wegenerove granulomatoze. Incidenca različitih ne-kožnih maligniteta znatno je veća u grupi pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel nego u kontrolnoj grupi. Enbrel se ne preporučuje za lečenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija kod pacijenata koji primaju terapiju za dijabetes

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije nakon početka terapije lekom Enbrel kod pacijenata koji upotrebljavaju lekove za dijabetes, što je zahtevalo smanjenje doze antidijabetičkih lekova kod nekih pacijenata.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim studijama faze 3 kod pacijenata koji su primali Enbrel, sa reumatoidnim artritisom, psorijaznim artritisom, i ankilozirajućim spondilitisom, nije zabeležena razlika u neželjenim reakcijama, ozbiljnim neželjenim događajima, i ozbiljnim infekcijama, kod pacijenata starosti 65 godina i starijih u poređenju sa mlađim pacijentima. Međutim, potreban je oprez prilikom lečenja starijih pacijenata i posebno je potrebno obratiti pažnju na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Vakcinacije

Preporučuje se da se pedijatrijskim pacijentima, ukoliko je moguće, pre početka terapije lekom Enbrel izvrši kompletna potrebna imunizacija u skladu sa važećim propisima o imunizaciji (pogledati deo Vakcinacije, iznad).

Inflamatorna bolest creva (eng. *inflammatory bowel disease*, IBD) i uveitis kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA)

Prijavljeni su slučajevi Inflamatorne bolesti creva (IBD) i uveitisa kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) lečenih lekom Enbrel (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena leka Enbrel i anakinre

Kod odraslih pacijenata koji su istovremeno primali Enbrel i anakinru primećeno je povećanje broja ozbiljnih infekcija u poređenju sa pacijentima koji su primali samo Enbrel ili samo anakinru (istorijski podaci).

Takođe, u duplo-slepom placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod odraslih pacijenata kojima je osnovna terapija metotreksat, a koji su osim osnovne terapije primali i kombinaciju leka Enbrel i anakinre, primećeno je povećanje broja ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u poređenju sa pacijentima koji su primali još samo Enbrel (videti odeljke 4.4 i 4.8). Kombinacija leka Enbrel i anakinre nije pokazala povećanje kliničke efikasnosti zato se i ne preporučuje.

Istovremena primena leka Enbrel i abatacepta

U kliničkim studijama, istovremena primena abatacepta i leka Enbrel dovela je do povećanog ispoljavanja ozbiljnih neželjenih reakcija. Ova kombinacija nije pokazala povećanje korisnog kliničkog efekata, pa se ne preporučuje upotreba ove kombinacije lekova (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena leka Enbrel i sulfasalazina

U kliničkim studijama kod odraslih pacijenata koji su primali utvrđene doze sulfasalazina, a kojima je dodat i Enbrel, primećeno je statistički značajno sniženje broja belih krvnih zrnaca kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju u odnosu na pacijente koji su primali samo Enbrel ili samo sulfasalazin. Klinički značaj ove interakcije nije utvrđen. Lekari treba da oprezno razmatraju kombinovanu terapiju sa sulfasalazinom.

Bez interakcija

Tokom kliničkih studija nisu primećene interakcije leka Enbrel sa glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfosalazina), nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima (NSAIL) grupe, analgeticima ili metotreksatom. Videti odeljak 4.4 za preporuku u vezi vakcinacije.

Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije lek-lek u studijama sa metotreksatom digoksinom i varfarinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u fertilnom periodu

Ženama koje su u reproduktivnom periodu, treba savetovati da koriste odgovarajuću kontraceptivnu terapiju, da bi se izbegla trudnoća tokom terapije lekom Enbrel i tri nedelje nakon prestanka terapije ovim lekom.

Trudnoća

Razvojne toksikološke studije na pacovima i kunićima nisu pokazale postojanje štetnog uticaja etanercepta na fetus ili mladunče pacova. U opservacionoj studiji koja je upoređivala trudnoće koje su bile izložene leku etanercept tokom prvog trimestra, sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a, zabeležena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen *odds ratio* 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu sa onima koje su najčešće prijavljivane i u opštoj populaciji i nije utvrđen poseban model abnormalnosti. Nije zabeležena promena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorođenčadi ili manjih malformacija. Ne preporučuje se primena leka Enbrel u toku trudnoće.

Etanercept prolazi placentarnu barijeru i detektovan je u serumu novorođenčadi čije su majke primenjivale lek Enbrel tokom trudnoće. Klinički uticaj ove pojave je nepoznat, međutim, kod novorođenčadi je povećan rizik od ispoljavanja infekcija. Primena živih vakcina kod novorođenčadi, 16 nedelja nakon što je majka primila poslednju dozu leka Enbrel, generalno nije preporučljiva.

Dojenje

Nakon supkutane primene leka, prijavljeno je da se etanercept izlučuje majčinim mlekom. Kod ženki pacova

u periodu laktacije, nakon supkutane primene, etanercept se izlučuje mlekom i može se odrediti u serumu mladunčadi. Budući da imunoglobulini kao i mnogi drugi lekovi mogu biti izlučeni mlekom, treba odlučiti da li da se prekine dojenje dok traje terapija lekom Enbrel ili da se prekine terapija lekom Enbrel tokom perioda dojenja, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost

Preklinički podaci o pre- i post-natalnoj toksičnosti etanercepta i o efektima etanercepta na fertilitet i generalne reproduktivne sposobnosti nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su reakcije na mestu primene injekcije (kao što su bol, otok, svrab, crvenilo i krvarenje na mestu uboda), infekcije (gornjeg dela respiratornog trakta, bronhitis, infekcije mokraćne bešike i kožne infekcije), alergijske reakcije, stvaranje autoantitela, svrab, i groznica.

Ozbiljne neželjene reakcije su takođe prijavljene prilikom upotrebe leka Enbrel. TNF antagonisti, kao što je Enbrel, utiču na imuni sistem i njihova upotreba može uticati na odbrambeni sistem organizma protiv infekcija i kancera. Ozbiljne neželjene reakcije se ispoljavaju kod manje od 1 na 100 pacijenata lečenih lekom Enbrel. Izveštaji su uključivali fatalne i opasne po život infekcije i sepsu. Različiti maligniteti su prijavljeni prilikom upotrebe leka Enbrel, uključujući kancer dojke, pluća, kože i limfnih čvorova (limfom).

Takođe su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije, uključujući retke izveštaje pancitopenije i veoma retke izveštaje aplastične anemije. Centralna odnosno periferna demijelinizacija su primećene retko odnosno veoma retko, prilikom upotrebe leka Enbrel. Bilo je retkih prijava lupusa, lupusu sličnih stanja, i vaskulitisa.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeća lista neželjenih reakcija zasnovana je na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kod odraslih, kao i na postmarketinškom iskustvu.

U okviru klasa sistema organa, neželjene reakcije poređane su po učestalosti (broju pacijenata kod kojih se može očekivati pojava navedene reakcije), u sledeće kategorije: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Veoma retko $< 1/10000$	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	infekcije (uključujući infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, bronhitis, cistitis, kožne infekcije)*		ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i infekcije izazvane parazitima)*	tuberkuloza, oportunističke infekcije (uključujući invazivne gljivične, infekcije izazvane protozoama, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i <i>Legionella</i>)*		reaktivacija hepatitisa B, <i>Listeria</i>

Klasa sistema organa	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1000 do < 1/100	Retko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Veoma retko < 1/10000	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			ne-melanomski kancer kože* (videti odeljak 4.4)	maligni melanom (videti odeljak 4.4), limfom, leukemija		karcinom Merkelovih ćelija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija,	pancitopenija*	aplastična anemija*	hematofagna histiocitoza (makrofagni aktivacioni sindrom)*
Poremećaji imunskog sistema		alergijske reakcije (videti Poremećaje kože i potkožnog tkiva), formiranje autoantitela*	vaskulitis (uključujući vaskulitis sa prisutnim antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima)	ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji nervnog sistema				znaci demijelinizacije CNS-a karakteristični za multiplu sklerozu ili stanja lokalne demijelinizacije kao što su zapaljenje očnog nerva i <i>myelitis transversa</i> (videti odeljak 4.4), znaci periferne demijelinizacije, uključujući <i>Guillain- Barré</i> sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motornu neuropatiju (videti odeljak 4.4), konvulzije		
Poremećaji oka			uveitis, skleritis			
Kardiološki poremećaji			pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije (videti odeljak 4.4)	novonastala kongestivna srčana insuficijencija (videti odeljak 4.4)		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				intersticijalna bolest pluća (uključujući pneumonitis i fibrozu pluća)*		
Hepatobilijarni poremećaji			povećanje koncentracije enzima jetre*	autoimuni hepatitis*		

Klasa sistema organa	Veoma često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1000 do < 1/100	Retko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Veoma retko < 1/10000	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	angioedem, psorijaza (uključujući novi nastanak ili pogoršanje i pojavu pustula, najčešće na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijaziformni osip	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, kutani vaskulitis (uključujući alergijski vaskulitis), multiformni eritem	toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				kutani eritematozni lupus, subakutni kutani eritematozni lupus, diskoidni eritematozni lupus, sindrom sličan lupusu		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrab, bol, otečenost)*	pireksija				

* videti deo Opis odabranih neželjenih reakcija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

Tokom šestogodišnjih kliničkih studija na 4114 pacijenata sa reumatoidnim artritismom lečenih Enbrel injekcijama, uključujući i 231 pacijenta koji su primali kombinovanu terapiju leka Enbrel i metotreksat tokom dvogodišnje aktivno-kontrolisane studije, prijavljeno je 129 različitih maligniteta. Prijavljeni procenat i incidenca u ovim kliničkim ispitivanjima odgovaraju onima koji bi se očekivali za datu populaciju uključenu u studiju. Tokom dvogodišnje kliničke studije na 240 pacijenata sa psorijaznim artritismom koji su lečeni Enbrel injekcijama prijavljena su dva slučaja razvoja maligniteta. Tokom kliničke studije koja je trajala više od dve godine na 351 pacijentu sa ankilozirajućim spondilitisom lečenih Enbrel injekcijama prijavljeno je 6 maligniteta.

U grupi od 2711 pacijenta sa plak psorijazom koji su primali Enbrel tokom duplo slepih i otvorenih studija, u periodu do 2,5 godine, prijavljeno je 30 maligniteta i 43 nonmelanoma kožnih kancera.

U grupi od 7416 pacijenata koji su tokom kliničkih studija primali Enbrel u terapiji reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i psorijaze, prijavljeno je 18 slučajeva nastanka limfoma.

I u postmarketinškom periodu postoje takođe izveštaji o različitim malignitetima (uključujući i karcinom dojke, karcinom pluća i limfome) (videti odeljak 4.4).

Reakcije na mestu primene injekcije

U poređenju sa placebo, kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom lečenih lekom Enbrel postoji značajno veća incidenca reakcija na mestu uboda (36% vs. 9%). Reakcije na mestu uboda obično se javljaju tokom prvog meseca primene leka i najčešće traju 3 do 5 dana. U Enbrel grupi većini pacijenata kod kojih su se razvile reakcije na mestu uboda nije data nikakva terapija, ostalima koji su lečeni uglavnom su davani preparati za primenu na koži kao što su kortikosteroidi za spoljnu primenu ili oralni antihistaminici. Uz to,

kod nekih pacijenata je došlo do razvoja ponovljene reakcije na mestu uboda koju je karakterisala kožna reakcija na mestu uboda sa istovremenom pojavom reakcije na mestu uboda prethodne injekcije. Ove reakcije su bile prolazne i nisu se ponovo pojavljivale tokom lečenja.

U kontrolisanim ispitivanjima tokom 12 nedelja kod pacijenata sa plak psorijazom, kod približno 13,6% pacijenata koji su primali Enbrel došlo je do reakcije na mestu uboda, u poređenju sa 3,4% kod pacijenata iz placebo grupe.

Ozbiljne infekcije

Rezultati placebo kontrolisanih studija sa lekom Enbrel nisu pokazali povećanu incidencu ozbiljnih infekcija (fatalnih, onih koje ugrožavaju život, ili onih koje bi zahtevale hospitalizaciju ili intravensku primenu antibiotika). Ozbiljne infekcije su se javile kod 6,3% pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koji su lečeni lekom Enbrel tokom 48 meseci. Ove reakcije su bile apscesi (na različitim mestima), bakterijemije, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, dijareja, upala divertikula, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulceracije kože i potkožnog tkiva donjih ekstremiteta, infekcije usta, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumonija, pijelonefritis, sepsa, septički artritis, sinuzitis, kožne infekcije, ulceracije kože, infekcije urinarnog trakta, vaskulitis i infekcije rana. Rezultati dvogodišnje, aktivno-kontrolisane studije gde su pacijenti primali Enbrel kao monoterapiju, monoterapiju metotreksatom ili kombinovanu terapiju leka Enbrel i metotreksata, pokazali su sličan procenat ozbiljnih infekcija u sve tri grupe. Međutim ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija leka Enbrel i metotreksata povezana sa povećanjem rizika od razvoja infekcija.

Nije bilo razlike u procentu infekcija kod pacijenata u Enbrel grupi i u placebo grupi kod pacijenata sa plak psorijazom u placebo kontrolisanim studijama koje su trajale do 24 nedelje. Ozbiljne infekcije koje su se javile kod pacijenata koji su primali lek Enbrel su bile: celulitis, gastroenteritis, pneumonija, holecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U duplo slepim otvorenim studijama kod pacijenata sa psorijaznim artritismom, kod jednog pacijenta došlo je do ozbiljne infekcije (pneumonije).

Tokom primene leka Enbrel prijavljene su ozbiljne, pa čak i infekcije sa smrtnim ishodom izazvane sledećim patogenima: bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusi i gljivice. Neke infekcije su se razvile nekoliko nedelja nakon početka terapije lekom Enbrel kod pacijenata koji su pored reumatoidnog artritisa imali bolest koja povećava rizik nastanka infekcije (npr. dijabetes, kongestivna srčana insuficijencija, anamneza aktivne ili hronične infekcije) (videti odeljak 4.4). Terapija lekom Enbrel može povećati smrtnost kod pacijenata sa prethodno utvrđenom sepsom.

Prijavljen je nastanak oportunističkih infekcija koje su povezane sa primenom leka Enbrel, uključujući invazivne gljivične, infekcije izazvane parazitima (uključujući protozoe), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući *Listeria* i *Legionella*), i atipične mikobakterijske infekcije. Na osnovu dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja ukupna učestalost oportunističkih infekcija je 0,09% od 15402 ispitanika koji su primali Enbrel. Stopa izloženosti je bila 0,06 događaja na 100 pacijent-godina. Na osnovu postmarketinškog iskustva, približno polovina od ukupno svih prijavljenih slučajeva oportunističkih infekcija širom sveta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljivane invazivne gljivične infekcije uključuju sledeće vrste: *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije su uzrokovale više od polovine smrtnih slučajeva kod pacijenata kod kojih su se razvile oportunističke infekcije. Najviše prijavljenih slučajeva sa smrtnim ishodom je bilo kod pacijenata sa *Pneumocystis* pneumonijom, nespecifičnom sistemskom gljivičnom infekcijom i aspergilosis (videti odeljak 4.4).

Autoantitela

Odraslim pacijentima su se, u više navrata, ispitivali uzorci seruma na prisustvo autoantitela. Od svih pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji su ispitani na antinukleusna antitela (ANA), procenat novih pacijenata koji su imali pozitivan rezultat za ANA ($\geq 1:40$) je bio viši kod pacijenata koji su primali Enbrel (11%) nego u placebo grupi (5%). Procenat pacijenata kod kojih su se razvila nova anti-DNK (dvostruko-uvrnutog lanca) antitela takođe je viši, što je utvrđeno radioimunohemijskom metodom, (15% u grupi

pacijenata lečenih Enbrel injekcijama u odnosu na 4% u placebo grupi) ili *Crithidia luciliae* metodom (3% pacijenata lečenih lekom Enbrel, nijedan u placebo grupi). Broj pacijenata lečenih Enbrel injekcijama kod kojih je došlo do stvaranja antikardiolipin antitela je u sličnom odnosu uvećan u odnosu na pacijente kojima je davan placebo. Nije poznat uticaj dugotrajne primene leka Enbrel na razvoj autoimunih oboljenja.

Retko su prijavljeni slučajevi, uključujući one kod pacijenata sa pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih je dolazilo do stvaranja drugih autoantitela uz razvoj sindroma sličnog lupusu ili osipa koji su po kliničkoj slici i biopsiji slični subakutnom kutanom lupusu ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Postoje postmarketinški izveštaji o slučajevima nastanka pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Intersticijalna bolest pluća

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa etanerceptom u svim indikacijama, učestalost (proporcionalno incidenci) intestinalne bolesti pluća kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotrekstata iznosila je 0,06% (učestalost retka). U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima gde je bila dozvoljena istovremena primena etanercepta i metotreksata, učestalost (proporcionalno incidenci) intestinalne bolesti pluća iznosila je 0,47% (učestalost povremena). Prijavljeni su slučajevi nastanka intersticijalne plućne bolesti u postmarkentiškom periodu praćenja leka (uključujući pneumonitis i pulmonalnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istovremena primena leka Enbrel i anakinre

Rezultati studija na odraslim pacijentima koji su istovremeno primali Enbrel i anakinru pokazuju veći procenat razvoja ozbiljnih infekcija u poređenju sa primenom samo leka Enbrel, a kod 2% pacijenata (3/139) dolazi do razvoja neutropenije (apsolutni broj neutrofila <1000 mm³). Uz neutropeniju, kod jednog pacijenta je došlo do razvoja celulitisa, koji je izlečen nakon hospitalizacije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Povećanje koncentracije enzima jetre

U dvostruko slepim, kontrolisanim kliničkim ispitivanjima etanercepta, u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidenca) povećanja vrednosti enzima jetre, kao neželjenih događaja, kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotreksata, iznosila je 0,54% (povremena učestalost). U dvostruko slepim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, gde je bila dozvoljena istovremena primena etanercepta i metotreksata, učestalost (kumulativna incidenca) povećanja koncentracije enzima jetre, kao neželjenih događaja, iznosila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa etanerceptom u svim indikacijama, učestalost (proporcionalno incidenci) autoimunog hepatitisa kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotrekstata iznosila je 0,02% (učestalost retka). U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima gde je bila dozvoljena istovremena primena etanercepta i metotreksata, učestalost (proporcionalno incidenci) autoimunog hepatitisa iznosila je 0,24% (učestalost povremena).

Pedijatrijska populacija

Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom

Uglavnom, neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom slična su po učestalosti i vrsti onima kod odraslih pacijenata. Razlike u odnosu na reakcije odraslih i druge pojedinosti koje se moraju uzeti u obzir date su u sledećem tekstu.

Infekcije koje su se javljale tokom kliničkih studija kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 2 do 18 godina, uglavnom su bile blage do umerene i po vrsti tipične za pedijatrijsku populaciju.

Prijavljeni teški neželjeni događaji uključuju: varičelu sa znacima i simptomima aseptičnog meningitisa, koje su izlečene bez posledica (videti odeljak 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresija/poremećaj ličnosti, kutane ulceracije, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokama grupe A, dijabetes melitus tipa I i infekcije mekih tkiva i postoperativnih rana.

U jednoj studiji kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 4 do 17 godina, 43 od 69 dece (62%) imalo je infekciju pri primeni leka Enbrel (deo I – otvorena tromesečna studija), a učestalost i težina infekcija slični su kao kod 58 pacijenata koji su učestvovali u 12-mesečnoj otvorenoj, produženoj studiji. Vrsta i procenat neželjenih reakcija kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom slične su onima zabeleženim prilikom ispitivanja leka Enbrel na odraslim pacijentima sa reumatoidnim artritismom i uglavnom su blage. Neki neželjeni događaji ipak su češće prijavljivani kod 69 pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom lečenih tokom 3 meseca lekom Enbrel nego što je bio slučaj kod 349 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom, a tu spadaju: glavobolja (19%, 1,7 događaj na pacijent godinu), mučnina (9%, 1,0 događaj na pacijent godinu), abdominalni bol (19%, 0,74 događaj na pacijent godinu) i povraćanje (13%, 0,74 događaj na pacijent godinu).

Prijavljena su 4 slučaja makrofagnog aktivacionog sindroma u kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa.

U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su slučajevi inflamatorne bolesti creva i uveitisa kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA), lečenih lekom Enbrel, uključujući veoma mali broj slučajeva koji su ukazivali na ponovno javljanje navedene neželjene reakcije nakon obustave i ponovne primene leka. (videti odeljak 4.4)

Neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom

U studiji koja je trajala 48 nedelja u kojoj je bilo uključeno 211 dece starosti od 4 do 17 godina sa plak psorijazom, prijavljene neželjene reakcije su bile slične prethodnim studijama kod odraslih sa plak psorijazom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom nije primećena toksičnost koja ograničava dozu. Najviša ispitivana doza je bila intravenska doza od 32 mg/m² koju su pratile dva puta nedeljno supkutane doze od 16 mg/m². Jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom je greškom sam sebi davao 62 mg leka Enbrel supkutano dva puta nedeljno tokom 3 nedelje, bez pojave neželjenih reakcija. Nije poznat antidot za Enbrel.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; Inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF α)

ATC šifra: L04AB01

Faktor nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor* – TNF^α) je dominantni citokin koji učestvuje u razvoju inflamatornog procesa kod reumatoidnog artritisa. Povišeni nivoi TNF-a su takođe pronađeni u sinovijalnoj membrani i psorijaznim plakovima kod pacijenata sa psorijaznim artritisom i u serumu i sinovijalnom tkivu kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom. Kod plak psorijaze, infiltracija inflamatornih ćelija uključujući i T-ćelije dovodi do povećanja TNF nivoa u psorijaznim lezijama u odnosu na nivoe u delovima kože koji nisu oboleli. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezivanja TNF-a za receptore na površini ćelije i na taj način inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-inflamatorni citokini koji se vezuju za dva odvojena TNF ćelijska receptora: 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNF receptora se prirodno nalaze u dve forme: vezani za membranu i u solubilnom obliku. Smatra se da solubilni TNF receptori regulišu biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin su predominantno homotrimeri, sa biološkom aktivnošću koja zavisi od unakrsnog vezivanja za površinske ćelijske TNF-receptore. Dimerni solubilni receptori kao što je etanercept poseduju veći afinitet vezivanja TNF-a od monomernih receptora i smatraju se jačim kompetitivnim inhibitorima vezivanja TNF-a za svoje ćelijske receptore. Pri tom, upotreba Fc fragmenta imunoglobulina kao fuzionog elementa prilikom konstruisanja dimernog receptora utiče na duži poluzivot u serumu.

Mehanizam dejstva

Veći deo patoloških procesa na zglobovima kod reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa i patoloških procesa na koži kod plak psorijaze se odvijaju pod uticajem međusobno povezanih pro-inflamatornih molekula koje kontroliše TNF. Smatra se da je mehanizam dejstva etanercepta kompetitivna inhibicija vezivanja TNF-a za ćelijske TNF-receptore, čime se biološkom inaktivacijom TNF-a sprečava TNF-om stimulisan ćelijski odgovor. Etanercept može da utiče na biološke odgovore koje kontrolišu drugi molekuli (npr. citokini, adhezioni molekuli, ili proteinaze), a koje TNF indukuje ili reguliše.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ovaj deo predstavlja podatke iz četiri randomizovane, kontrolisane studije kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom, jedne studije kod odraslih pacijenata sa psorijaznim artritisom, jedne studije kod odraslih pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom, jedne studije kod odraslih pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza, četiri studije sa odraslim pacijentima sa plak psorijazom, tri studije kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom, i jedna studija kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom.

Odrasli pacijenti sa reumatoidnim artritisom

Efikasnost leka Enbrel je procenjivana randomizovanom, duplo-slepom, placebo kontrolisanom studijom. U studiju su uključena 234 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom, kod kojih nisu postignuti rezultati sa najmanje jednim ali ne više od četiri antireumatika koji menjaju tok bolesti (DMARDs). Doze od 10 mg ili 25 mg leka Enbrel ili placebo su primenjivane supkutano dva puta nedeljno tokom 6 meseci. Rezultati ovog kontrolisanog ispitivanja su izraženi u procentima poboljšanja reumatoidnog artritisa koristeći se kriterijumom Američkog koledža za reumatologiju (eng. *American College of Rheumatology*, ACR) za određivanje odgovora na terapiju.

ACR 20 i 50 rezultati su bili češći kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel u trajanju od 3 meseca odnosno 6 meseci nego kod pacijenata koji su primali placebo (ACR 20 u 3. odnosno 6. mesecu: Enbrel 62% odnosno 59%, placebo 23% odnosno 11%; ACR 50 u 3. odnosno 6. mesecu: Enbrel 41% odnosno 40%, a placebo 8% odnosno 5%; $p < 0,01$ Enbrel u odnosu na placebo u svim mernim tačkama i za ACR 20 i za ACR 50 odgovore).

Približno 15% ispitanika koji su primali Enbrel dostiglo je ACR 70 u trećem odnosno šestom mesecu u poređenju sa manje od 5% ispitanika koji su primali placebo. Među pacijentima koji su primali Enbrel

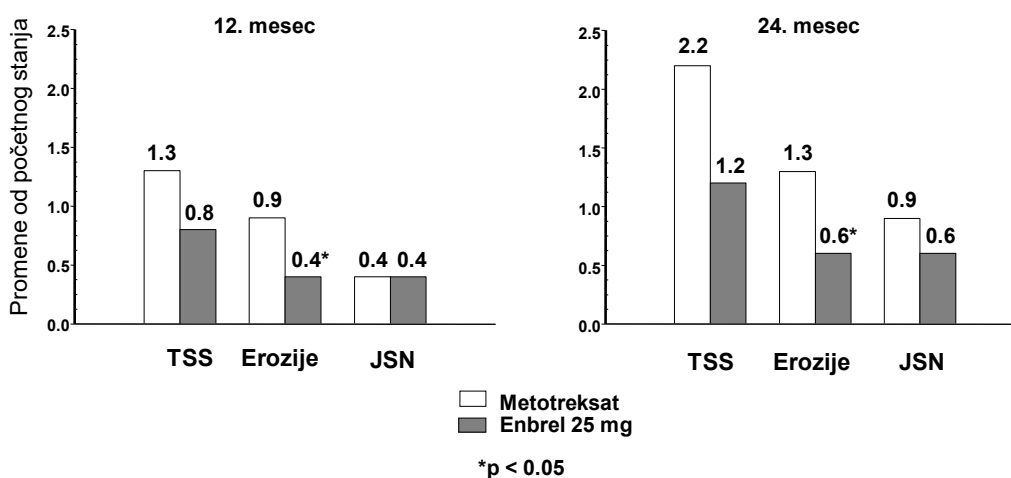
klinički odgovor je bio vidljiv nakon 1 do 2 nedelje od početka terapije i skoro uvek se javljao u periodu do 3 meseca. Dozna zavisnost je primećena, odgovor na dozu od 10 mg je između odgovora na placebo i odgovora na dozu od 25 mg. Enbrel je značajno bolji od placeba po svim tačkama ACR kriterijuma, kao i u drugim merenjima aktivnosti bolesti (reumatoidnog artritisa) koji nisu uključeni u ACR kriterijum, kao što je jutarnja ukočenost. Svaka 3 meseca tokom ispitivanja popunjava se *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) – upitnik za procenu zdravstvenog stanja koji uključuje procenu smanjene sposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, opšteg zdravstvenog stanja, stanja delova tela koji su zahvaćeni artritismom. Po svim tačkama HAQ stanje pacijenata koji su primali Enbrel je bilo poboljšano u poređenju sa kontrolnim pacijentima, mereno u 3. i 6. mesecu.

Nakon prestanka primene leka Enbrel, simptomi artritisa su se uglavnom vraćali nakon mesec dana. Otvorene studije su pokazale da je ponovna primena leka Enbrel nakon prekida terapije do 24 meseca rezultovala istom jačinom odgovora kao kod pacijenata koji su primali terapiju bez prekida. Odgovor na kontinuiranu dugotrajnu terapiju je dobijen otvorenim, produženim studijama primene leka Enbrel do 10 godina, gde su pacijenti primali terapiju bez prekida.

Efikasnost leka Enbrel je upoređivana sa metotreksatom u randomizovanoj, aktivno-kontrolisanoj studiji sa radiografskom procenom na slepo kao primarnim parametrom kod 632 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritismom (<3 godine trajanja) koji prethodno nikada nisu lečeni metotreksatom. Doze od 10 mg ili 25 mg leka Enbrel su primenjene s.c. dva puta nedeljno tokom 24 meseci. Tokom prvih 8 nedelja ispitivanja doze metotreksata su se povećavale od 7,5 mg/nedeljno do maksimalnih 20 mg/nedeljno, uz nastavak do 24. meseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak dejstva leka Enbrel u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 nedelje od početka primene bilo je slično kao i u prethodnim ispitivanjima i održalo se tokom 24 meseca. Na početku ispitivanja kod pacijenata postoji umereni stepen smanjene pokretljivosti, sa srednjim HAQ skorom od 1,4 do 1,5. Terapija sa dozom od 25 mg leka Enbrel dovodi do značajnog poboljšanja za 12 meseci, gde oko 44% pacijenata dostiže normalni HAQ skor (manji od 0,5). Ovo poboljšanje je održano i u drugoj godini studije.

U ovoj studiji je radiografski procenjeno strukturalno oštećenje zgloba, a izraženo je kao promena u rezultatu "Total Sharp Score" (TSS) i njegovim komponentama, u skor za procenu erozije i skor za procenu smanjenja međuzglobnog prostora (eng. *Joint Space Narrowing*, JSN). Radiografija šaka/zglobova i stopala je rađena na početku studije i u 6., 12. i 24. mesecu. Doza leka Enbrel od 10 mg je bila manje efikasna kod strukturalnih oštećenja zglobova u odnosu na dozu od 25 mg leka Enbrel. Doza leka Enbrel od 25 mg je bila značajno superiornija u odnosu na metotreksat u pogledu rezultata erozije u 12. i 24. mesecu. Razlike između 25 mg leka Enbrel i metotreksata u TSS i JSN vrednostima nisu statistički značajne. Rezultati su prikazani sledećim dijagramom.

Radiografska progresija: poređenje leka Enbrel vs. Metotreksat kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom < od 3 godine trajanja



U drugoj, aktivno kontrolisanoj, duplo-slepoj randomizovanoj studiji poređena je klinička efikasnost, bezbednost i radiografska progresija kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom lečenih samo lekom Enbrel (25 mg dva puta nedeljno), samo metotreksatom (7,5 mg do 20 mg nedeljno, medijana doza 20 mg), i kombinovanom istovremenom primenom leka Enbrel i metotreksata, na ukupno 682 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom u trajanju od 6 meseci do 20 godina (u proseku 5 godina) kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na najmanje jedan antireumatik koji menja tok bolesti (DMARDs), osim metotreksata.

Pacijenti u grupi koja je primala kombinovanu terapiju leka Enbrel i metotreksata pokazali su značajno veći procenat ACR 20, ACR 50 i ACR 70 odgovora i poboljšanja rezultata DAS i HAQ skorova i nakon 24. odnosno 52. nedelje u odnosu na pacijente u bilo kojoj monoterapijskoj grupi (rezultati prikazani u sledećoj tabeli). Značajna prednost kombinovane terapije leka Enbrel i metotreksata u odnosu na monoterapiju lekom Enbrel i monoterapiju metotreksatom primećena je i nakon 24. meseca.

Rezultati ispitivanja kliničke efikasnosti nakon 12 meseci: Enbrel vs. Metotreksat vs. Enbrel+Metotreksat kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom sa dužinom trajanja bolesti od 6 meseci do 20 godina

Završna tačka	Metotreksat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Metotreksat (n=231)
ACR rezultati ^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Početni rezultat ^b	5,5	5,7	5,5
Rezultat u 52. nedelji ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Početni rezultat	1,7	1,7	1,8
Rezultat u 52. nedelji	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Za pacijente koji nisu učestvovali 12 meseci u studiji smatra se da nisu imali očekivan odgovor na terapiju

b: Uzete su srednje vrednosti za "Disease Activity Score" (DAS)

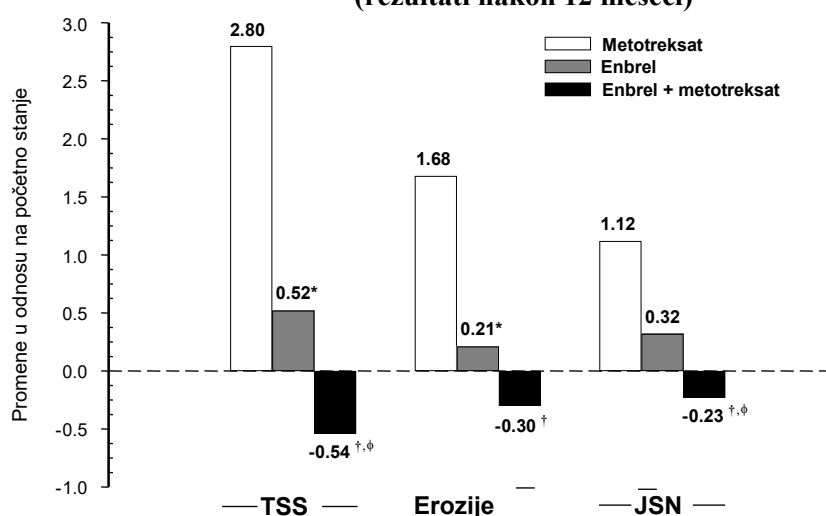
c: Remisija je definisana kao DAS < 1,6

Paralelnim poređenjem p-vrednosti: † = p < 0,05 kod poređenja Enbrel + metotreksat vs metotreksat i

φ = p < 0,05 kod poređenja Enbrel + metotreksat vs Enbrel

Radiografska progresija nakon 12 meseci statistički je značajno manja u Enbrel grupi nego u metotreksat grupi, dok je kombinacija značajnije bolja od bilo koje monoterapije u usporavanju radiografske progresije (videti dalje dijagram).

Radiografska progresija: Enbrel vs. Metotreksat vs. Enbrel + Metotreksat kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom sa dužinom trajanja bolesti od 6 meseci do 20 godina (rezultati nakon 12 meseci)



Paralelnim poređenjem p-vrednosti: * $p < 0,05$ kod poređenja Enbrel vs. metotreksat, † $p < 0,05$ kod poređenja Enbrel + metotreksat vs. metotreksat i ‡ $p < 0,05$ kod poređenja Enbrel + metotreksat vs. Enbrel

I nakon 24 meseci terapije uočena je značajna prednost kombinacije leka Enbrel i metotreksata u odnosu na monoterapiju leka Enbrel i monoterapiju metotreksatom. Primećena je i značajna prednost Enbrel monoterapije u odnosu na monoterapiju metotreksatom nakon 24. meseca.

U analizi gde je uzeto da je kod svih pacijenata koji su iz bilo kog razloga isključeni iz studije došlo do progresije bolesti, nakon 24 meseca procenat pacijenata bez progresije (TSS promene $\leq 0,5$) je bio veći u grupi koja je primala kombinaciju leka Enbrel i metotreksata u odnosu na grupe koje su primale monoterapiju leka Enbrel odnosno metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Razlika između monoterapije leka Enbrel i monoterapije metotreksatom je takođe bila statistički značajna ($p < 0,05$). Kod pacijenata koji su završili kompletnu terapiju od 24 meseca, procenat ne-progresije je iznosio 78%, 70% odnosno 61%.

Bezbednost i efikasnost doze od 50 mg leka Enbrel (dve supkutane injekcije od 25 mg) primenjene jednom nedeljno proučavana je u duplo-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 420 pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom. U ovoj studiji 53 pacijenta su primala placebo, 214 pacijenata je primalo 50 mg leka Enbrel jednom nedeljno i 153 pacijenta je primalo 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno. Bezbednost i efikasnost navedenih režima doziranja su se razlikovali u 8. nedelji u odnosu na znake i simptome reumatoidnog artritisa; u 16. nedelji nije bilo razlika između ova dva režima doziranja. Pojedinačna doza od 50 mg/mL leka Enbrel je bila bioekvivalentna sa istovremenom primenom dve doze od 25 mg/mL leka Enbrel.

Odrasli sa psorijaznim artritisom

Efikasnost leka Enbrel je procenjivana u randomizovanoj, duplo-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji kod 205 pacijenata sa psorijaznim artritisom. Pacijenti, starosti između 18 i 70 godina, sa aktivnim psorijaznim artritisom (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednoj od sledećih formi: (1) distalno interfalangealno oboljenje; (2) poliartikularni artritis (odsustvo reumatskih nodulusa i prisustvo psorijaze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrični psorijazni artritis; ili (5) ankiloza slična spondilitisu. Pacijenti su takođe imali psorijazne plakove čije su lezije ≥ 2 cm u prečniku. Pacijenti su prethodno lečeni sa NSAID lekovima (86%), antireumatskim DMARD lekovima (80%) i kortikosteroidima (24%). Pacijenti koji su na terapiji metotreksatom (stabilni ≥ 2 meseca) mogli su da nastave sa ustanovljenim dozama metotreksata ≤ 25 mg/nedeljno. Doze od 25 mg leka Enbrel (na osnovu doznih studija na pacijentima sa reumatoidnim

artritisom) ili placebo su davane supkutano tokom 6 meseci dva puta nedeljno. Na kraju dvostruko slepe studije, pacijenti su mogli da se uključe u dugotrajnu otvorenu ekstenzionu studiju u ukupnom trajanju do 2 godine.

Klinički rezultati su predstavljeni kao procenat pacijenata kod kojih je postignut odgovor ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i procenat sa poboljšanjem merenih kriterijuma "Psoriatic Arthritis Response Criteria" (PsARC). Rezultati su predstavljeni u sledećoj tabeli.

Rezultati placebo kontrolisanog ispitivanja kod pacijenata sa psorijaznim artritisom

Odgovor pacijenata sa psorijaznim artritisom	Procenat pacijenata	
	Placebo grupa n = 104	Enbrel ^a grupa n = 101
ACR 20		
3. mesec	15	59 ^b
6. mesec	13	50 ^b
ACR 50		
3. mesec	4	38 ^b
6. mesec	4	37 ^b
ACR 70		
3. mesec	0	11 ^b
6. mesec	1	9 ^c
PsARC		
3. mesec	31	72 ^b
6. mesec	23	70 ^b

a: 25 mg leka Enbrel s.c. dva puta nedeljno

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

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

Kod pacijenata sa psorijaznim artritisom koji su primali Enbrel, već prilikom prve posete (4. nedelja) postojao je uočljiv klinički odgovor i zadržavao se tokom narednih 6 meseci. Enbrel je davao značajno bolje rezultate od placeba po svim kriterijumima kojima se određivala aktivnost bolesti ($p < 0,001$), a odgovor na konkomitantnu primenu metotreksata je bio sličan odgovoru na terapiju bez metotreksata. Rađena je procena kvaliteta života pacijenata sa psorijaznim artritisom u svakoj kontrolnoj tački prema HAQ indeksu za određivanje smanjenja sposobnosti. Kod pacijenata sa psorijaznim artritisom koji su primali Enbrel skor indeksa smanjene sposobnosti je bio značajno poboljšán u svim kontrolnim tačkama, u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U studiji psorijaznog artritisa procenjivane su radiografske promene. Šake i ručni zglobovi snimljeni su radiografski na početku studije i posle 6, 12 i 24 meseci. Izmenjen TSS nakon 12 meseci prikazan je dalje u tabeli. U analizi gde je smatrano da je došlo do progresije bolesti kod svih pacijenata koji su isključeni iz studije iz bilo kog razloga, procenat pacijenata bez progresije (TSS ≤ 0.5) nakon 12 meseci bio je veći u Enbrel grupi u odnosu na placebo grupu (73% vs. 47%, $p \leq 0.001$). Uticaj leka Enbrel na radiografsku progresiju zadržan je kod pacijenata koji su produžili primenu leka tokom druge godine. Kod pacijenata sa poliarтикуlarnim simetričnim oboljenjem zgobova primećeno je usporenje perifernog oštećenja zglobova.

Srednja (SG) godišnja promena od početnog stanja u ukupnom skoru

Vreme	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 meseci	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SG = standardna greška

a. $p = 0,0001$

Primena leka Enbrel tokom duplo-slepeg perioda studije dovela je do poboljšanja fizičkih funkcija, koje se nastavilo i tokom dugotrajne primene u periodu do 2 godine.

Usled malog broja pacijenata sa ankilozirajućim, spondilitisu sličnim psorijaznim artritisom i sa *arthritis mutilans* psorijatičnim artropatijama, koji su učestvovali u studiji nema dovoljno dokaza o efikasnosti leka Enbrel u toj indikaciji.

Nisu sprovedene studije sa režimom doziranja 50 mg jednom nedeljno kod pacijenata sa psorijaznim artritisom. Efikasnost režima doziranja jednom nedeljno u navedenoj indikaciji bazira se na rezultatima studija u indikaciji ankilozirajući spondilitis.

Odrasli sa ankilozirajućim spondilitisom

Efikasnost leka Enbrel je ispitivana u 3 randomizirane duplo-slepe kliničke studije gde se poredila primena 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno i placebo. U studijama je bilo uključeno ukupno 401 pacijent sa ankilozirajućim spondilitisom, od kojih je 203 primalo Enbrel. Najveća od tih studija (n=227) uključivala je pacijente od 18 do 70 godina sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom određenim kao "visual analog scale" skor (VAS) ≥ 30 za prosečno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti + VAS skor ≥ 30 za najmanje 2 od sledeća tri parametra: opšta procena pacijenta; prosečna VAS vrednost za bol u leđima tokom noći i celokupni bol u leđima; prosečan odgovor na 10 pitanja "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)". Pacijenti koji su primali antireumatike koji menjaju tok bolesti (DMARDs), NSAIL ili kortikosteroide mogli su da nastave sa tom terapijom. Pacijenti sa kompletnom ankilozom kičme nisu uključeni u studiju. Tokom 6 meseci 138 pacijenata je dobijalo dva puta nedeljno supkutano ili placebo ili Enbrel 25 mg (na osnovu ispitivanja doziranja kod reumatoidnog artritisa).

Osnovno merilo efikasnosti (ASAS 20) je bilo $\geq 20\%$ poboljšanja u najmanje 3 od 4 "Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)" kriterijuma (opšta procena pacijenta, bol u leđima, BASFI, i inflamacija) i odsustvo pogoršanja po ostalim kriterijumima. ASAS 50 i 70 su imali iste kriterijume sa 50% odnosno 70% poboljšanja.

U poređenju sa placebom, terapija lekom Enbrel je pokazala značajno poboljšanje u ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon dve nedelje terapije.

Odgovori pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom u placebo kontrolisanoj studiji		
	Procenat pacijenata	
Poboljšanje ankilozirajućeg spondilitisa	Placebo (n=139)	Enbrel (n=138)
ASAS 20		
2. nedelja	22	46 ^a
3. mesec	27	60 ^a
6. mesec	23	58 ^a
ASAS 50		
2. nedelja	7	24 ^a
3. mesec	13	45 ^a
6. mesec	10	42 ^a
ASAS 70		
2. nedelja	2	12 ^b
3. mesec	7	29 ^b
6. mesec	5	28 ^b
a: p <0,001, Enbrel vs placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs placebo		

Kod svih pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom koji su primali Enbrel, postignut je klinički odgovor već u vreme prve posete (2. nedelja) i zadržan je tokom narednih 6 meseci terapije. Odgovori na terapiju su

bili slični i kod pacijenata koji nisu primali konkomitantnu terapiju.

Slični rezultati su postignuti i u dve manje studije kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

U četvrtoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod 356 pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom ispitivana je bezbednost i efikasnost doze od 50 mg leka Enbrel (dva puta po 25 mg) primenjene jednom nedeljno u odnosu na doze od 25 mg leka Enbrel primenjene dva puta nedeljno. Bezbednost i efikasnost primene 50 mg leka Enbrel jednom nedeljno i 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno su veoma slični.

Odrasli sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza

Efikasnost leka Enbrel kod pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza (eng. *non radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpa) procenjena je u randomizovanoj, 12-nedeljnoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji. U studiji je učestvovalo 215 odraslih pacijenata (modifikovana *intent-to-treat* populacija) sa aktivnim nr-AxSpa (uzrasta od 18 do 49 godina), koji su definisani kao pacijenti koji ispunjavaju kriterijume ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modifikovane *New York* kriterijume za AS. Obuhvaćeni su pacijenti koji su imali neadekvatan odgovor ili netoleranciju na dva ili više nesteroidna antiinflamatorna leka. U dvostruko- slepom periodu, pacijenti su primali Enbrel 50 mg nedeljno ili placebo tokom 12 nedelja. Primarna mera efikasnosti (ASAS 40) bila je 40% poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procene ASAS i odsustvo pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko-slepor perioda usledio je otvoren period ispitivanja tokom kojeg su svi pacijenti primali Enbrel 50 mg nedeljno do dodatne 92 nedelje. Sprovedena su snimanja magnetnom rezonancom sakroilijačnog zgloba i kičme kako bi se procenila inflamacija na početku, u 12. i 104. nedelji.

U poređenju sa placebo, lečenje lekom Enbrel rezultovalo je statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje takođe je uočeno za parcijalnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. nedelji prikazani su u tabeli u nastavku.

Efikasnost u placebo kontrolisanoj studiji nr-AxSpa: Procenat pacijenata koji su dostigli parametre efikasnosti

Duplo slepi klinički odgovori u 12. nedelji	Placebo N=106 do 109*	Enbrel N=103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS parcijalna remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Neki pacijenti nisu imali potpune podatke za ankilozirajući spondilitis

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ odnosno c: $< 0,05$ između za svaki parametar efikasnosti

**ASAS = kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa

***BASDAI = Bath-ov indeks aktivnosti bolesti leka Enbrel i placebo

U 12. nedelji primećeno je statistički značajno poboljšanje u skorovima Kanadskog istraživačkog konzorcijuma za spondiloartritis (eng. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC) za sakroilijačni zglob (SIJ), koji je meren primenom magnetne rezonance kod pacijenata koji su primali lek Enbrel. Prilagođena srednja promena u odnosu na početne vrednosti iznosila je 3,8 kod pacijenata lečenih lekom Enbrel (n=95) naspram 0,8 kod pacijenata koji su primali placebo (n=105) ($p < 0,001$). U 104. nedelji srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost u rezultatu SPARCC skora, koji je meren primenom magnetne rezonance za sve učesnike u studiji lečene lekom Enbrel, bila je 4,64 za sakroilijačni zglob (n=153), a 1,40 za kičmu (n=154).

Lek Enbrel je pokazao statistički značajno poboljšanje od početka do 12. nedelje u poređenju sa placebom u većini procena u vezi sa kvalitetom života i fizičkim funkcionisanjem, uključujući BASFI (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bath-ov funkcionalni indeks za ankilozirajući spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori kod pacijenata sa nr-AxSpa, koji su primali lek Enbrel, bili su uočljivi u vreme prve posete (2. nedelja) i održali su se tokom 2 godine terapije. Poboljšanje u kvalitetu života, povezano sa zdravljem i fizičkom funkcijom, takođe je održano tokom 2 godine lečenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove bezbednosne informacije. U 104. nedelji, stanje 8 učesnika u studiji je napredovalo do bilateralnog stepena 2, što je utvrđeno rentgenskim snimcima kičme, prema modifikovanoj *New York* gradaciji, koja je indikativna za aksijalnu spondiloartropatiju.

Odrasli pacijenti sa plak psorijazom

Preporučuje se upotreba leka Enbrel kao što je opisano u odeljku 4.1. Navedena reakcija pacijenata "ne reaguju" u ciljnoj populaciji definisana je kao nedovoljan odgovor (PASI<50 ili PGA niži od dobrog), ili pogoršanje bolesti za vreme terapije kod pacijenata koji su primali adekvatne doze tokom dovoljno dugog perioda da bi se mogao primetiti odgovor kod najmanje svake od tri raspoložive sistemske terapije.

U studijama, efikasnost leka Enbrel u odnosu na druge sistemske terapije kod pacijenata sa umerenom ili teškom psorijazom (koji su reagovali na sistemske terapije) nije procenjivana direktnim poređenjem leka Enbrel sa drugim sistemskim terapijama. Umesto toga bezbednost i efikasnost leka Enbrel procenjivane su kroz četiri randomizovane, duplo-slepe, placebo kontrolisane studije. Osnovna završna tačka za procenu efikasnosti kod sve četiri studije je bio procenat pacijenata u svakoj terapijskoj grupi koji su dostigli PASI 75 (npr. najmanje 75% poboljšanja u površini zahvaćenoj psorijazom (engl. *Psoriasis Area*) i indeksu težine oboljenja (engl. *Severity Index*) u 12. nedelji.

Studija 1 je bila studija II faze kod pacijenata starosti ≥ 18 godina sa aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja obuhvata $\geq 10\%$ telesne površine. 112 pacijenata je randomizirano da prima ili 25 mg leka Enbrel (n=57) ili placebo (n=55) dva puta nedeljno tokom 24 nedelje.

Studija 2 je vršila procenu 652 pacijenta sa hroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterijume za uključivanje kao i Studija 1, uz skrining dodatak minimalne psorijatične površine i indeksa težine oboljenja (PASI) od 10. Enbrel je primenjivan u dozi od 25 mg jednom nedeljno, 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg dva puta nedeljno, bez prekida, tokom 6 meseci. Tokom prvih 12 nedelja duplo-slepog dela studije, pacijenti su primali placebo ili jednu od navedene tri doze leka Enbrel. Nakon 12 nedelja terapije, pacijentima iz placebo grupe je data terapija od 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (i dalje je studija slepa); pacijenti iz grupa sa aktivnom terapijom su nastavili do 24. nedelje sa dozom koju su i prvobitno primali.

Studija 3 je sprovedena kod 583 pacijenta i imala je isti kriterijum za uključivanje kao i Studija 2. U ovoj studiji pacijenti su primali doze od 25 mg leka Enbrel, 50 mg leka Enbrel ili placebo dva puta nedeljno tokom 12 nedelja, a zatim su svi pacijenti primali otvoreno-označenu dozu od 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno do kraja 24. nedelje.

Studija 4 je vršila procenu 142 pacijenta i imala je slične kriterijume za uključivanje kao studija 2 i 3. Pacijenti u ovoj studiji su primali dozu od 50 mg leka Enbrel ili placebo jednom nedeljno tokom 12 nedelja, a zatim su svi pacijenti primali 50 mg leka Enbrel jednom nedeljno tokom dodatnih 12 nedelja.

U studiji 1, u grupi lečenoj lekom Enbrel je bio značajno veći procenat pacijenata sa PASI 75 odgovorom u 12. nedelji (30%) u odnosu na placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). U 24. nedelji 56% pacijenata u Enbrel grupi dostigao je PASI 75 u odnosu na 5% pacijenata u placebo grupi. Glavni rezultati studije 2, 3 i 4 prikazani su u sledećoj tabeli:

Odgovor pacijenata sa psorijazom u Studijama 2, 3 i 4

Odgovor %	Studija 2					Studija 3			Studija 4			
	Placebo n= 166	Enbrel 25 mg BIW		50 mg BIW		Placebo n=193	Enbrel 25mg BIW		50mg BIW n=196	Placebo n=46	Enbrel 50mg QW	
		n=162	n=162	n=164	n=164		n=196	n=196			n=96	n=90
	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b čist ili skoro čist	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

BIW = dva puta nedeljno

* $p \leq 0,0001$ u poređenju sa placebo

a. U 24. nedelji u Studijama 2 i 4 nisu rađena statistička poređenja sa placebo jer je početna placebo grupa od 13. do 24. nedelje primala Enbrel 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Čist ili skoro čist je definisan kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među pacijentima sa plak psorijazom koji su primali lek Enbrel u vreme prve kontrolne posete (2.nedelja) primećen je značajan odgovor u odnosu na placebo, koji je zadržan tokom sve 24 nedelje terapije.

Studija 2 je predviđala i prestanak davanja leka pacijentima koji su u 24. nedelji dostigli poboljšanje PASI od najmanje 50%. Tokom perioda bez terapije kod pacijenata je praćen oporavak ($PASI \geq 150\%$ u odnosu na osnovni) kao i vreme do nastanka relapsa bolesti (definisan kao gubitak od najmanje pola poboljšanja postignutog od osnovnog stanja do 24. nedelje terapije). Tokom perioda bez leka, simptomi psorijaze su se postepeno vraćali sa srednjim vremenom nastanka relapsa oboljenja od 3 meseca. Nije bilo oporavka od bolesti kao ni ozbiljnih neželjenih efekata vezanih za psorijazu. Postoje izvesni podaci koji idu u prilog ponovne primene leka Enbrel kod pacijenata koji su i prvi put dobro reagovali na terapiju.

U Studiji 3, kod većine pacijenata (77%), koji su randomizacijom pripali grupi koja je inicijalno primala 50 mg dva puta nedeljno, i kojima je doza leka Enbrel smanjena u 12. nedelji na 25 mg dva puta nedeljno, održan je PASI 75 odgovor tokom 36. nedelje. Za pacijente koji su tokom studije primali 25 mg dva puta nedeljno, PASI 75 odgovor se poboljšavao između 12. i 36. nedelje.

U studiji 4, grupa koja je primala Enbrel je imala viši odnos pacijenata sa PASI 75 u 12. nedelji (38%) u poređenju sa placebo grupom (2%) ($p < 0,0001$). Kod pacijenata koji su primali dozu od 50 mg jednom nedeljno tokom studije, efikasnost je nastavila da se poboljšava i 71% su postigli odgovor PASI 75 u 24. nedelji.

U dugotrajnim (do 34 meseci) otvorenim studijama u kojima je Enbrel primenjivan bez prekida, klinički odgovori su se održali a bezbednost je bila slična kao u kraćim studijama.

Analiza podataka iz kliničkih ispitivanja nije otkrila ni jednu karakteristiku bolesti sa početka studije koja bi pomogla lekarima da odaberu najbolji režim doziranja (intermitentni ili kontinuirani). U skladu sa tim, odabir neke od ove dve vrste terapije zavisi od procene lekara i individualnih potreba pacijenta.

Antitela na lek Enbrel

Antitela na etanercept su detektovana u serumu kod nekih ispitanika koji su primali etanercept. Ova antitela nisu bila neutrališuća i uglavnom su prolaznog karaktera. Nije primećena jasna veza između razvoja antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih reakcija.

Kod ispitanika koji su primali definisane doze etanercepta u kliničkim studijama u trajanju od 12 meseci, ukupni odnos razvoja anti-etanercept antitela je bio približno 6% kod ispitanika sa reumatoidnim artritisom, 7,5% kod ispitanika sa psorijaznim artritisom, 2% kod ispitanika sa ankilozirajućim spondilitisom, 7% kod

ispitanika sa psorijazom, 9,7% kod ispitanika sa pedijatrijskom psorijazom i 4,8% kod ispitanika sa juvenilnim idiopatskim artritismom.

Procenat ispitanika koji razvijaju antitela na etanercept u dugotrajnim studijama (u trajanju do 3,5 godine) se povećava tokom vremena prema očekivanju. Ipak, zbog svojih prolaznih osobina, učestalost detektovanja antitela u svakom trenutku procene je bila karakteristično manja od 7% kod ispitanika sa reumatoidnim artritismom i psorijazom.

U dugotrajnoj studiji ispitivanja psorijaze u kojoj su pacijenti primali 50 mg dva puta nedeljno tokom 96 nedelja, zapažena je učestalost razvoja antitela do približno 9% u svakom trenutku procene.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom

Bezbednost i efikasnost leka Enbrel je proučavana u dvodelnoj studiji kod 69-oro dece sa poliartikularnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa sa različitim tipovima početka juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemski početak). U studiju su bili uključeni pacijenti uzrasta od 4 do 17 godina sa umerenim do vrlo aktivnim poliartikularnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa koji nisu reagovali na terapiju metotreksatom; pacijentima je zadržana stabilna pojedinačna doza nesteroidnog antiinflamatornog leka i/ili prednizona (<0,2 mg/kg/dan, 10 mg maksimalno). U prvom delu studije, svi pacijenti su primali 0,4 mg/kg (maksimalno 25 mg/dozi) leka Enbrel supkutano dva puta nedeljno. U delu 2, pacijenti kod kojih je došlo do kliničkog odgovora su 90-og dana randomizovani, ili da ostanu na terapiji lekom Enbrel ili da primaju placebo u naredna 4 meseca, posle kojih se vršila procena napredovanja bolesti. Odgovori na terapiju su mereni koristeći se ACI Pedi 30 definisanim kao $\geq 30\%$ poboljšanja u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanja u ne više od 1 od 6 JRA skor kriterijuma, u koje spadaju broj aktivnih zglobova, ograničenje pokretljivosti, opšta procena stanja od strane lekara ili pacijenta/roditelja, funkcionalna procena i određivanje sedimentacije eritrocita. Napredovanje bolesti je definisano kao $\geq 30\%$ pogoršanja u 3 od 6 rezultata JRA skora i $\geq 30\%$ poboljšanja u ne više od 1 od 6 rezultata JRA skora i minimum od 2 aktivna zgloba.

U delu 1 studije, kod 51 od 69 (74%) pacijenata došlo je do ispoljavanja kliničkog efekta i oni su prešli u deo 2.

U delu 2, kod 6 od 25 (24%) pacijenata koji su ostali na terapiji lekom Enbrel ispoljilo se napredovanje bolesti u poređenju sa 20 od 26 pacijenata (77%) koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka dela 2, srednje vreme nastanka pogoršanja je bilo ≥ 116 dana za pacijente u Enbrel grupi i 28 dana za pacijente koji su primali placebo. Kod nekih pacijenata kod kojih je 90-og dana primećen klinički odgovor i koji su prešli u drugi deo studije, primećeno je dalje poboljšanje u periodu od 3. do 7. meseca, dok kod onih koji su primali placebo nije došlo do poboljšanja.

U otvorenoj, produženoj studiji bezbednosti, 58 pedijatrijskih pacijenata iz gore navedene studije (starosti 4 godine u vreme uključivanja u studiju), nastavili su da koriste Enbrel sve do 10 godina starosti. Stopa ozbiljnih neželjenih događaja i ozbiljnih infekcija se nije povećavala prilikom dugotrajne izloženosti leku.

Dugotrajna bezbednost monoterapije lekom Enbrel ($n=103$), Enbrel plus metotreskat ($n=294$), ili monoterapije metotreksatom ($n=197$) su procenjivane u trajanju do 3 godine u spisku od 594 dece uzrasta 2 do 18 godina sa juvenilnim idiopatskim artritismom, od kojih 39 uzrasta od 2 do 3 godine starosti. Sveobuhvatno, pojava infekcija je češće zabeležena kod pacijenata na terapiji etanerceptom u poređenju sa metotreksatom (3,8% prema 2%), a infekcije povezane sa upotrebom etanercepta su bile ozbiljnije prirode.

U drugoj, otvorenoj jednosmernoj studiji, 60 pacijenata sa proširenim oligoartritismom (15 pacijenata starosti 2 do 4 godine, 23 pacijenta starosti 5 do 11 godina i 22 pacijenta starosti 12 do 17 godina), 38 pacijenata sa artritismom povezanim sa entezitisom (starosti 12-17 godina), i 29 pacijenata sa psorijaznim artritismom (starosti 12-17 godina) su lečeni lekom Enbrel u dozi od 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi), primenjenoj jednom nedeljno u toku 12 nedelja. U svakom od JIA podtipova, većina pacijenata je ispunjavalo ACR Pedi 30 kriterijume i kod njih se pokazalo kliničko poboljšanje u sekundarnim krajnjim

tačkama kao što su brojni slabi zglobovi, kao i ukupna procena lekara. Bezbednosni profil je bio konzistentan saznanjima iz drugih studija juvenilnog idiopatskog artritisa.

Nisu vršene studije kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom kako bi se procenila efikasnost prilikom nastavka terapije lekom Enbrel kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju lekom Enbrel u toku prva tri meseca.

Dodatno, nisu vršene studije koje bi procenile efekte prilikom prekida terapije ili smanjenja preporučene doze leka Enbrel, nakon njegove duže primene kod pacijenata sa JIA.

Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom

Efikasnost leka Enbrel je procenjivana u randomizovanoj, duplo-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 211 pedijatrijskih pacijenata od 4 do 17 godina sa umerenim do teškim oblikom plak psorijaze (definisanim na osnovu sPGA skora ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Pacijenti pogodni za uključivanje u studiju su ranije primali fototerapiju ili sistemsku terapiju, ili im bolest nije kontrolisana na odgovarajući način uz pomoć topikalne terapije.

Pacijenti koji su primali 0,8 mg/kg (do 50 mg) leka Enbrel ili placebo jednom nedeljno tokom 12 nedelja. U 12. nedelji je više pacijenata koji su primali Enbrel imalo pozitivan odgovor efikasnosti (npr. PASI 75) u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

Rezultati efikasnosti u pedijatrijskoj plak psorijazi u 12. nedelji

	Enbrel 0,8 mg/kg jednom nedeljno (n=106)	Placebo (n=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skracenicna: sPGA statička opšta ocena lekara

a. $p < 0,0001$ u odnosu na placebo

Nakon 12-nedeljnog dvostruko-slepeg terapijskog perioda, svi pacijenti su primali Enbrel 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom nedeljno tokom 24 dodatne nedelje. Odgovori primećeni tokom otvorenog perioda su bili slični onima koji su opaženi u dvostruko-slepom periodu.

Tokom randomizovanog perioda prestanka primene leka, značajno veći broj pacijenata koji su ponovo randomizovani na placebo je doživelo relaps bolesti (gubitak PASI 75 odgovora) u poređenju sa pacijentima koji su ponovo randomizovani na Enbrel. Primenom kontinuirane terapije, odgovori su se zadržali i do 48 nedelja.

Dugotrajna bezbednost i efikasnost leka Enbrel pri dozi 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg), jednom nedeljno, procenjivana je u jednoj otvorenoj, nastavljenoj studiji na 181 pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom u trajanju do 2 godine posle 48-nedeljne studije koja je opisana iznad. Dugotrajnom upotrebom leka Enbrel nije ustanovljen nijedan novi bezbednosni zaključak. Sveobuhvatni profil bezbednosti i rizika je bio pogodan i u skladu sa originalnom 48-nedeljnom studijom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Serumske vrednosti etanercepta su određivane ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent assay*) metodom, pomoću koje se uz dato jedinjenje mogu detektovati i ELISA-reaktivni proizvodi degradacije.

Resorpcija

Etanercept se sporo resorbuje sa mesta gde je data supkutana injekcija, dostižući maksimalnu koncentraciju oko 48 sati nakon administracije pojedinačne doze. Apsolutna bioraspodivnost je 76%. Sa doziranjem od

dva puta nedeljno pretpostavlja se da su koncentracije u stanju ravnoteže ("steady state") dva puta više od koncentracija posle pojedinačnih doza. Nakon pojedinačne supkutane doze od 25 mg leka Enbrel, srednja vrednost maksimalne serumske koncentracije izmerene kod zdravih dobrovoljaca je $1,65 \pm 0,66$ mikrogram/mL, a površina ispod krive (PIK) je $235 \pm 96,6$ mikrogram•h/mL.

Prosečne koncentracije leka u serumu u stanju ravnoteže kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom kod kojih je primenjivano 50 mg leka Enbrel jednom nedeljno (n=21) vs 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (n=16) bile su: Cmax 2,4 mg/L vs 2,6 mg/L, Cmin 1,2 mg/L vs 1,4 mg/L, a vrednosti PIK 297 mgh/L vs 316 mgh/L. Rezultati otvorene unakrsne studije sa dva režima doziranja, gde je primenjena pojedinačna doza leka na zdravim dobrovoljcima ukazuju da je etanercept primenjen u vidu injekcije od 50 mg/mL bioekvivalentan primeni u vidu dve uzastopne injekcije od 25 mg/mL.

U populacionim farmakokinetičkim analizama, površine ispod krive (PIK) u stanju ravnoteže kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom lečenih sa 50 mg leka Enbrel jednom nedeljno (n=154) bile su 466 mikrogramh/mL u poređenju sa 474 μgh/mL kod pacijenata lečenih sa 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (n=148).

Distribucija

Vremenska zavisnost koncentracije etanercepta može se opisati bieksponecijalnom krivom. Centralni volumen distribucije etanercepta je 7,6 L, dok je volumen distribucije u stanju ravnoteže 10,4 L.

Eliminacija

Etanercept se sporo eliminiše iz organizma. Poluvreme eliminacije je dugo, oko 70 časova. Klirens je oko 0,066 L/h kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, a nešto niži od 0,11 L/h kod zdravih dobrovoljaca. Uz to, farmakokinetika leka Enbrel je veoma slična kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom i plak psorijazom.

Nije zabeležena razlika u farmakokinetici kod žena i muškaraca.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bio formalno procenjivan, ali nije bilo očigledne saturacije klirensa u opsegu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako se nakon primene radio-označenog etanercepta kod pacijenata i volontera, pojavila eliminacija radioaktivnosti, povećana koncentracija etanercepta nije primećena kod pacijenata sa akutnim oštećenjem bubrega. Prisustvo oštećenja bubrega ne treba da zahteva promene u doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Povećanje koncentracija etanercepta nije primećeno kod pacijenata sa akutnim oštećenjem jetre. Prisustvo oštećenja jetre ne zahteva promene u doziranju.

Stariji pacijenti

Uticaj starosnog doba je ispitivan populacijskim farmakokinetičkim analizama serumskih koncentracija etanercepta. Izračunati klirens i volumen kod pacijenata starosti od 65 do 87 godina bili su slični kao oni kod pacijenata mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom

Tokom studije u indikaciji poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, 69 pacijenata (od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg/kg leka Enbrel dva puta nedeljno tokom tri meseca. Vrednosti koncentracija u serumu su bile slične kao kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Najmlađe dete (4 godine) je imalo smanjeni klirens (povećan klirens u odnosu na telesnu masu) u poređenju sa starijom decom (12 godina) i odraslima. Simulacijom doziranja zaključeno je da će starija deca (10 do 17 godina) imati koncentracije leka u serumu slične koncentracijama kod odraslih, dok će kod mlađe dece koncentracije biti znatno niže.

Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom

Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom (uzrasta od 4 do 17 godina) su primali dozu od 0,8 mg/kg etanercepta (do maksimalne doze od 50 mg nedeljno) jednom nedeljno tokom 48 nedelja. Srednja vrednost koncentracije u serumu u stanju ravnoteže se kretala od 1,6 do 2,1 mcg/mL u 12., 24., i 48. nedelji. Ove srednje koncentracije kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom su bile slične koncentracijama primećenim kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom (koji su primali 0,4 mg/kg etanercepta dvaput nedeljno, do maksimalne doze od 50 mg nedeljno). Ove srednje koncentracije su bile slične koncentracijama kod odraslih pacijenata sa plak psorijazom koji su primali 25 mg etanercepta dva puta nedeljno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U toksikološkim studijama leka Enbrel nije zapažena toksičnost koja ograničava dozu niti toksični efekti na nekom ciljnom organu. Na osnovu podataka *in vitro* i *in vivo* studija smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Studije karcinogenosti i standardne procene reproduktivne i postnatalne toksičnosti nisu sprovedene jer su se kod glodara razvijala neutrališuća antitela.

Kod miševa ili pacova Enbrel nije dovodio do smrti ili primetnih znakova toksičnosti nakon pojedinačne supkutane doze od 2000 mg/kg ili intravenske doze od 1000 mg/kg. Kod *Macaca cynomolgus* majmuna Enbrel nije izazivao dozno-ograničavajuću toksičnost niti toksične efekte na nekom ciljnom organu nakon supkutane administracije dva puta nedeljno tokom 4 do 26 uzastopnih nedelja u dozi (15 mg/kg) koja je rezultovala PIK serumskim koncentracijama leka koje su bile više nego 27 puta veće od onih kod ljudi pri preporučenoj dozi od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza;
natrijum-hlorid;
L-arginin-hidrochlorid;
dinatrijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Lek Enbrel se može čuvati jednokratno na temperaturama do maksimalno 25 °C, najduže 4 nedelje; posle čega se ne sme ponovo čuvati u frižideru. Enbrel bi trebalo odbaciti ako se ne iskoristi u toku 4 nedelje nakon vađenja iz frižidera.

Napunjene injekcione špricave čuvati u originalnoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric od stakla I hidolitičke grupe sa klipom od polipropilena i gumenim delom klipa šprica od bromobutil gume sa kontaktnom površinom sa ETFE (etilen tetrafluoroetilen).

Na špricu se nalazi igla od nerđajućeg čelika. Preko igle se nalazi zaštitni poklopac od suve prirodne gume (lateks) (videti odeljak 4.4).

Intermedijerno pakovanje je blister u okviru koga se nalaze 4 napunjena injekciona šprica i 4 alkoholna tupfera.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa jednim blisterom (ukupno 4 napunjena injekciona šprica i 4 alkoholna tupfera) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre primene, Enbrel napunjeni injekcioni špric za jednokratnu primenu ostaviti da dostigne sobnu temperaturu (15 do 30 minuta). Dok se napunjen injekcioni špric temperira ne treba skidati zaštitni poklopac sa igle.

Rastvor treba da bude bistar do opalescentan, bezbojan do bledo žuto ili bledo braon obojen rastvor. Rastvor može da sadrži providne do bele amorfne čestice u tragovima.

Detaljne instrukcije za postupak primene leka Enbrel date su u Uputstvu za lek, u delu 7 „Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije“.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03742-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.12.2007.

Datum obnove dozvole: 22.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2019.