

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enbrel[®], 25 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: etanercept

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg etanercepta.

Etanercept je humani receptor faktora nekroze tumora p75, Fc fuzioni protein proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom u ekspresionom sistemu ćelija sisara iz ovarijuma kineskog hrčka (eng. *Chinese hamster ovary*, CHO). Etanercept je dimer himernog proteina dobijen genetskim inženjeringom putem fuzije strukture za koju se vezuje ekstracelularni ligand humanog receptor-2 tumorskog faktora nekroze (TNFR2/p75) sa Fc strukturom humanog IgG1. Ova Fc komponenta sadrži pokretljivu vezu, CH₂ i CH₃ grupe, ali ne CH₁ grupu 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

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Izgled praška: liofilizat bele boje.

Izgled rastvarača: bistar, bezbojan rastvor bez mehaničkih onečišćenja.

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 (eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat (osim ako je kontraindikovano).

Enbrel se može primeniti kao monoterapija u slučaju postojanja netolerancije na metotreksat ili kada dalja terapija sa metotreksatom nije odgovarajuća.

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 određenu rendgenskim snimcima, kao i poboljšanje fizičke funkcije.

Juvenilni idiopatski artritis

Terapija poliartritisa (sa pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i proširenog oligoartritisa kod dece i adolescenata starijih od 2 godine koji nisu imali adekvatan odgovor na metotreksat ili je dokazana netolerancija na metotreksat.

Terapija psorijaznog artritisa kod adolescenata starijih od 12 godina koji nisu imali odgovarajući odgovor na metotreksat ili kod kojih je dokazana netolerancija na metotreksat.

Terapija artritisa povezanog sa entezitisom kod adolescenata starijih od 12 godina koji nisu imali odgovarajući odgovor na konvencionalnu terapiju ili kod kojih je dokazana netolerancija na konvencionalnu terapiju.

Upotreba leka Enbrel nije ispitivana 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 (DMARD). Pokazano je da primena leka Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije kod pacijenata sa psorijaznim artritiskom i smanjenja progresije perifernog oštećenja zglobova, određeno rendgenskim snimcima, kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podvrstama bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

Terapija teškog aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih koji nisu imali odgovarajući odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Terapija teškog aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskih dokaza 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 nisu pokazali odgovor, kod kojih su kontraindikovani ili kod kojih se razvila netolerancija na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svetlost (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 terapiju ili fototerapiju.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Enbrel treba započeti i sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste koji ima 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 upozorenja za pacijenta“.

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza leka Enbrel je 25 mg primenjena dva puta nedeljno. Alternativno, pokazana je bezbednost i efikasnost 50 mg leka Enbrel primenjenog jednom nedeljno (videti odeljak 5.1).

Psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Preporučena doza leka Enbrel je 25 mg primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg primenjena jednom nedeljno.

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

Plak psorijaza

Preporučena doza leka Enbrel je 25 mg primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg primenjena jednom nedeljno. Alternativno, doza od 50 mg dva puta nedeljno može se primenjivati najduže do 12 nedelja, a zatim, ukoliko je neophodno, 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 primećen odgovor nakon 12. nedelje treba obustaviti terapiju. Ukoliko je indikovano ponovno lečenje lekom Enbrel, treba se pridržavati istih smernica u vezi sa dužinom trajanja terapije. Doza bi trebalo da bude 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

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), koja se daje jednom nedeljno. Potrebno je razmotriti prekid terapije kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 meseca.

Kod dece sa JIA telesne mase manje od 25 kg, prikladnija bi bila upotreba bočica jačine od 10 mg.

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

Generalno, kod dece mlađe od 2 godine nije primerena primena leka Enbrel u indikaciji juvenilni idiopatski artritis.

Pedijatrijska plak psorijaza (uzrast 6 godina i stariji)

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

Ukoliko je terapija lekom Enbrel ponovo indikovana, treba se pridržavati gore navedenih smernica o dužini trajanja terapije. Doza treba da bude 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) jednom nedeljno.

Generalno, kod dece mlađe od 6 godina nije primerena primena leka Enbrel u indikaciji plak psorijaze.

Način primene

Enbrel se primenjuje kao supkutana injekcija. Enbrel prašak za rastvor se mora rekonstituisati sa 1 mL rastvarača pre primene (videti odeljak 6.6).

Detaljan opis postupka pripreme i primene rekonstituisanog leka Enbrel u bočici dat je u Uputstvu za lek, u odeljku 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

Kod pacijenata treba proceniti prisustvo infekcije 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, su prijavljene 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 nisu bile prepoznate, što dovodi do odlaganja odgovarajuće terapije, a ponekad i do smrti. Prilikom procene pojave infekcije kod pacijenata, treba uzeti u obzir rizik od pojavljivanja oportunističkih infekcija (npr. izloženost endemskim mikozama).

Pacijenti kod kojih se razvije nova infekcija tokom terapije lekom Enbrel treba da budu pod strogim nadzorom lekara. Ukoliko se kod pacijenta razviju ozbiljne infekcije, primenu leka Enbrel treba prekinuti. Bezbednost i efikasnost leka Enbrel kod pacijenata sa hroničnim infekcijama nije procenjivana. Lekari treba vrlo oprezno da razmotre upotrebu leka Enbrel kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi, 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 ekstrapulmonalnim lokalizacijama.

Pre početka terapije lekom Enbrel, kod svih pacijenata se mora proceniti postojanje aktivne i neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ova procena treba da uključi detaljno ispitivanje anamneze tuberkuloze ili mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i prethodnu i/ili sadašnju imunosupresivnu terapiju. Odgovarajuća ispitivanja, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen grudnog koša, treba uraditi kod svih pacijenata (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se u Karticu upozorenja za pacijenta uvrste sprovođenja navedenih testova. Lekare treba podsetiti na rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog 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 latentne tuberkuloze antituberkuloticima pre uvođenja leka Enbrel, u skladu sa lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije lekom Enbrel.

Sve pacijente treba informisati da zatraže medicinsku pomoć ukoliko se jave znaci/simptomi koji ukazuju na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, mršavljenje/gubitak telesne mase, slaba groznica) 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. Ovo uključuje izveštaje o reaktivaciji hepatitisa B kod pacijenata koju su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre započinjanja terapije lekom 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 oprezan prilikom primene leka Enbrel kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B. Ove pacijente treba nadgledati u pogledu znakova i simptoma aktivne HBV infekcije, tokom terapije i nekoliko nedelja nakon prekida terapije. Nisu dostupni odgovarajući podaci od pacijenata inficiranih virusom hepatitisa B lečenih antivirusnom terapijom udruženom sa TNF-antagonistima. Kod pacijenata kod kojih se razvije HBV infekcija, treba prekinuti terapiju lekom Enbrel i treba započeti efikasnu antivirusnu terapiju sa odgovarajućim suportivnim lečenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Prijavljeni su slučajevi pogoršanja hepatitisa C kod pacijenata koji su primali lek Enbrel. Enbrel treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata sa hepatitisom C u anamnezi.

Istovremena terapija sa anakinrom

U odnosu na monoterapiju lekom Enbrel, istovremena primena leka Enbrel i anakinre povezana je sa povećanim rizikom za razvoj ozbiljnih infekcija i neutropenije. Ova kombinacija nije pokazala povećanje kliničke efikasnosti. Zbog toga se ne preporučuje kombinovana primena leka Enbrel i anakinre (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Istovremena terapija sa abataceptom

U kliničkim studijama, istovremena primena abatacepta i leka Enbrel dovela je do povećanog ispoljavanja ozbiljnih neželjenih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanje kliničke efikasnosti, pa se ne preporučuje ova upotreba (videti odeljak 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije povezane sa primenom 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 odgovarajuće lečenje.

Imunosupresija

Za TNF antagoniste, uključujući lek Enbrel, postoji mogućnost štetnog uticaja leka na odbrambene mehanizme koji štite od infekcija i maligniteta, budući da TNF učestvuje u razvoju inflamacije i menja ćelijske imune odgovore. U studiji na 49 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su lečeni lekom Enbrel, nije dokazana supresija reakcija preosetljivosti kasnog tipa, smanjenje nivoa imunoglobulina ni promene u redosledu efektornih ćelijskih populacija.

Kod dva pacijenta sa juvenilnim idiopatskim artritisom razvila se infekcija varičelama sa znacima i simptomima aseptičnog meningitisa, koja se povukla bez posledica. Pacijentima koji su izloženi značajnom riziku od infekcije virusom varičele treba odmah prekinuti terapiju lekom Enbrel i razmotriti profilaktičku terapiju sa *Varicella Zoster* imunoglobulinom.

Bezbednost i efikasnost primene leka Enbrel kod pacijenata sa imunosupresijom nije procenjivana.

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni i hematopoetski maligniteti (isključujući kancere kože)

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

U kontrolisanom delu kliničkih ispitivanja TNF-antagonista primećen je veći broj slučajeva limfoma u grupi pacijenata koji su primali TNF-antagoniste u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. Međutim, pojava je bila retka, a i vreme praćenja pacijenata u placebo grupi je bilo kraće nego kod grupe koja je primala

terapiju TNF-antagonistima. U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Postoji povećan osnovni rizik nastanka limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, sa dugotrajnim, veoma aktivnim inflamatornim oboljenjem, koji otežava procenu rizika.

Prema dosadašnjim saznanjima, nije moguće isključiti potencijalni rizik za razvoj limfoma, leukemije ili drugih hematopoetskih ili solidnih maligniteta kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Oprez je neophodan kada je u pitanju terapija TNF antagonistima kod pacijenata sa malignitetima u anamnezi ili kada se razmatra nastavak terapije kod pacijenata koji su razvili malignitet.

Tokom postmarketinškog praćenja prijavljeni su maligniteti, od kojih su neki imali smrtni ishod, kod dece, adolescenata i kod mlađih odraslih osoba (do 22 godine života) koji su lečeni TNF-antagonistima (početak terapije \leq 18 godina života), uključujući Enbrel. Približno polovina od svih slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih maligniteta i uključuju retke malignitete tipično povezane sa imunosupresijom. Ne može se isključiti rizik od nastanka maligniteta kod dece i adolescenata lečenih TNF-antagonistima.

Kanceri kože

Melanom i nemelanomski kancer kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) su prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima, uključujući Enbrel. Postmarketinški slučajevi karcinoma Merkelovih ćelija su prijavljeni sa veoma retkom učestalošću kod pacijenata lečenih lekom Enbrel. Periodični pregled kože se preporučuje za sve pacijente, naročite one koji imaju faktore rizika od nastanka kancera kože.

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

Vakcinacije

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

Formiranje autoantitela

Lečenje lekom Enbrel može da dovede do formiranja autoimunih antitela (videti odeljak 4.8).

Hematološke reakcije

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel retko su prijavljivani slučajevi pancitopenije i veoma retko slučajevi aplastične anemije, neki od njih su bili sa smrtnim ishodom. Pacijente sa krvnim diskrazijama u anamnezi koji su lečeni lekom Enbrel treba pratiti sa oprezom. Sve pacijente i roditelje/staraoce pacijenata koji primaju Enbrel treba savetovati da odmah zatraže savet lekara u slučaju razvoja znakova i simptoma karakterističnih za krvne diskrazije ili infekcije (npr. uporna groznica, upala grla, pojava modrica, krvarenje, bledilo). Takve pacijente treba hitno pregledati, uključujući kompletnu krvnu sliku; ukoliko se utvrdi da se radi o krvnoj diskraziji, treba prekinuti primenu leka Enbrel.

Neurološki poremećaji

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel prijavljeni su retki slučajevi demijelinizujućih poremećaja 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 pokazale su povećanje aktivnosti bolesti. Pažljiva procena odnosa korist/rizik, uključujući i procenu neurološkog statusa, preporučuje se u slučaju da se Enbrel propisuje pacijentima sa postojećom ili skoro utvrđenom demijelinizujućom bolešću, ili osobama kod kojih postoji povećan rizik za razvoj demijelinizujuće bolesti.

Kombinovana terapija

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

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka (videti odeljak 5.2), nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre; kliničko iskustvo kod takvih pacijenata je 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 efikasnosti. Iako nisu završene, podaci iz jedne od ovih studija ukazuju na mogućnost pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije kod onih pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel.

Alkoholni hepatitis

U randomizovanoj placebo-kontrolisanoj studiji faze II u kojoj je 48 hospitalizovanih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom alkoholnog hepatitisa primalo lek Enbrel ili placebo, Enbrel nije bio efikasniji, ali je stopa smrtnosti kod pacijenata lečenih lekom Enbrel bila značajno veća nakon 6 meseci. Posledično, Enbrel ne bi trebalo koristiti kod pacijenata za terapiju alkoholnog hepatitisa. Lekari treba da budu oprezni ukoliko se Enbrel koristi kod pacijenata koji takođe imaju umereni do težak oblik alkoholnog hepatitisa.

Wegener-ova granulomatoza

Placebo-kontrolisana studija, u kojoj je 89 odraslih pacijenata lečeno lekom Enbrel koji je dodat uz standardnu terapiju (uključujući ciklofosamid ili metotreksat i glukokortikoide) sa medijanom trajanja od 25 meseci, ukazuje na to da Enbrel nije efikasan u lečenju *Wegener*-ove granulomatoze. Incidenca različitih vrsta ne-kožnih maligniteta bila je znatno veća u grupi pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel nego u kontrolnoj grupi. Enbrel se ne preporučuje za lečenje *Wegener*-ove granulomatoze.

Hipoglikemija kod pacijenata koji primaju terapiju za dijabetes

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije nakon početka terapije lekom Enbrel kod pacijenata koji primaju lekove za dijabetes, što je zahtevalo smanjenje doze antidijabetika kod nekih od ovih pacijenata.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim studijama faze 3 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, psorijaznim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom, nije zabeležena ukupna razlika u pojavi neželjenih događaja, ozbiljnim neželjenim događajima i ozbiljnim infekcijama, kod pacijenata starosti 65 godina i starijih koji su primali lek

Enbrel 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 započinjanja terapije lekom Enbrel izvrši kompletna potrebna imunizacija u skladu sa važećim smernicama o imunizaciji (pogledati deo iznad: Vakcinacije).

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

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena terapija sa anakinrom

Kod odraslih pacijenata koji su istovremeno lečeni lekom Enbrel i anakinrom primećena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo lekom Enbrel ili samo anakinrom (istorijski podaci).

Osim toga, u dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju kod odraslih pacijenata koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, a koji su osim osnovne terapije lečeni i kombinacijom leka Enbrel i anakinre, primećeno je povećanje stope ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo lekom Enbrel (videti odeljke 4.4 i 4.8). Kombinacija leka Enbrel i anakinre nije pokazala povećanje kliničke efikasnosti, pa se zato i ne preporučuje.

Istovremena terapija sa abataceptom

U kliničkim studijama, istovremena primena abatacepta i leka Enbrel dovela je do povećane incidence ozbiljnih neželjenih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanje kliničke efikasnosti; ne preporučuje se ova upotreba (videti odeljak 4.4).

Istovremena terapija sa sulfasalazinom

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

Izostanak interakcija

U kliničkim studijama nisu primećene interakcije leka Enbrel kada je primenjivan sa glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfosalazina), nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Videti odeljak 4.4 za savet u vezi vakcinacije.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom 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.

Trudnoća

Razvojne toksikološke studije na pacovima i kunićima nisu pokazale postojanje štetnog uticaja etanercepta na fetus ili mladunče pacova. U opservacijskoj studiji su poređene trudnoće koje su bile izložene etanerceptu tokom prvog trimestra sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a, zabeležena je viša stopa nastanka velikih urođenih defekata (prilagođen *odds ratio* 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Tipovi velikih urođenih defekata bili su u skladu sa onima koji su najčešće prijavljivani u opštoj populaciji i nije utvrđen nikakav poseban obrazac abnormalnosti. Nije zabeležena promena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ni manjih malformacija. Ne preporučuje se upotreba leka Enbrel tokom trudnoće.

Etanercept prolazi placentu i detektovan je u serumu novorođenčadi čije su majke lečene lekom Enbrel tokom trudnoće. Klinički uticaj ove pojave je nepoznat, međutim, kod novorođenčadi može biti povećan rizik od infekcija. Primena živih vakcina kod novorođenčadi, 16 nedelja nakon što je majka primila poslednju dozu leka Enbrel, generalno se ne preporučuje.

Dojenje

Nakon supkutane primene leka, prijavljeno je da se etanercept izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Kod ženki pacova u periodu laktacije, nakon supkutane primene, etanercept se izlučuje u mleko i može se odrediti u serumu mladunčadi. Budući da se imunoglobulini, kao i mnogi drugi lekovi, mogu izlučivati u mleko kod ljudi, mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje dok traje terapija lekom Enbrel ili da se prekine terapija lekom Enbrel, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost

Preklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i o efektima etanercepta na fertilitet, kao i na reproduktivne sposobnosti uopšte, nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na upravljanje motornim vozilima i rukovanja 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 (kao što su 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 primene 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 infekcije 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 takođe prijavljeni prilikom primene leka Enbrel, uključujući kancer dojke, pluća, kože i limfnih čvorova (limfomi).

Takođe su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju retke izveštaje pancitopenije i veoma retke izveštaje aplastične anemije. Tokom primene leka Enbrel, slučajevi centralne demijelinizacije prijavljeni su retko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni veoma retko. Bilo je retkih prijava lupusa, stanja sličnih lupusu sličnih i vaskulitisa.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

U okviru klasa organskog sistema, 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>
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,				intersticijalna bolest		

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)
torakalni i medijastinalni poremećaji				pluća (uključujući pneumonitis i fibrozu pluća)*		
Hepatobilijarni poremećaji			povećanje koncentracije enzima jetre*	autoimuni hepatitis*		
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-ov</i> sindrom, kutani vaskulitis (uključujući alergijski vaskulitis), multififormni 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 približno šestogodišnjih kliničkih studija na 4114 pacijenata sa reumatoidnim artritismom lečenih lekom Enbrel, uključujući i 231 pacijenta lečenih lekom Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom tokom dvogodišnje aktivno-kontrolisane studije, uočeno je 129 novih maligniteta različitih tipova. Uočeni procenat i incidenca u ovim kliničkim ispitivanjima slični su onima koji bi se očekivali za ispitivanu populaciju. Tokom približno dvogodišnje kliničke studije koja je uključivala 240 pacijenata sa psorijaznim artritismom lečenih lekom Enbrel prijavljena su ukupno dva slučaja razvoja maligniteta. Tokom kliničke studije koja je trajala više od dve godine na 351 pacijentu sa ankilozirajućim spondilitisom lečenih lekom Enbrel prijavljeno je 6 maligniteta. U grupi od 2711 pacijenata sa plak psorijazom lečenih lekom Enbrel u dvostruko-slepoj i otvorenoj studiji, u periodu do 2,5 godine, prijavljeno je 30 maligniteta i 43 kancera kože nemelanomskog tipa.

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

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

Reakcije na mestu primene injekcije

U poređenju sa placebo, kod pacijenata sa reumatskim bolestima lečenih lekom Enbrel postoji značajno veća incidenca reakcija na mestu primene injekcije (36% u odnosu na 9%). Reakcije na mestu primene

injekcije obično se javljaju tokom prvog meseca. Prosečno trajanje je bilo približno 3 do 5 dana. U grupi koja je primala Enbrel, većini pacijenata kod kojih su se razvile reakcije na mestu primene injekcije nije data nikakva terapija, a kod većine onih koji su lečeni uglavnom su davani preparati za spoljašnju primenu, kao što su kortikosteroidi, ili oralni antihistaminici. Dodatno, kod nekih pacijenata je došlo do ponovne pojave reakcije na mestu primene injekcije okarakterisane reakcijom kože na najsvežijem mestu primene, sa istovremenom pojavom reakcije na prethodnim mestima primene injekcije. Ove reakcije su obično bile prolazne i nisu se ponovo pojavljivale tokom lečenja.

U kontrolisanim ispitivanjima tokom prvih 12 nedelja lečenja, kod pacijenata sa plak psorijazom, kod približno 13,6% pacijenata lečenih sa lekom Enbrel došlo je do reakcije na mestu primene injekcije, u poređenju sa 3,4% pacijenata iz placebo grupe.

Ozbiljne infekcije

U placebo-kontrolisanim studijama nisu uočene povećane incidence ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ni 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. Navedeno uključuje apscese (na različitim mestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, dijareju, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usta, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septički artritis, sinuzitis, kožne infekcije, ulkus kože, infekcije urinarnog trakta, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjoj, aktivno-kontrolisanoj studiji gde su pacijenti lečeni ili lekom Enbrel kao monoterapijom, monoterapijom metotreksatom ili lekom Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija su bile slične za sve lečene grupe. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija leka Enbrel i metotreksata povezana sa povećanjem stope infekcija.

Nije bilo razlika u stopi infekcija između pacijenata lečenih lekom Enbrel i onih 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 lečenih lekom Enbrel uključivale su: celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, holecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko-slepim i otvorenim studijama kod pacijenata sa psorijaznim artritismom, jedan pacijent je prijavio ozbiljnu infekciju (pneumonija).

Tokom primene leka Enbrel prijavljene su ozbiljne i infekcije sa smrtnim ishodom; prijavljeni patogeni uključuju: bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke infekcije su se razvile nekoliko nedelja nakon početka terapije lekom Enbrel kod pacijenata sa postojećim stanjima (npr. dijabetes, kongestivna srčana insuficijencija, aktivne ili hronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (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, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. Na osnovu integrisanih podataka prikupljenih iz kliničkih ispitivanja, ukupna učestalost oportunističkih infekcija je bila 0,09% na 15402 ispitanika koji su primali Enbrel. Stopa prilagođena 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. Većina izveštaja sa smrtnim ishodom je bila kod pacijenata sa *Pneumocystis* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozama (videti odeljak 4.4).

Autoantitela

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

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

Retko su prijavljivani 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 kožnom 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 bolesti pluća u postmarkentiškom periodu praćenja leka (uključujući pneumonitis i fibrozu pluća), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istovremena terapija sa anakinrom

U studijama u kojima su odrasli pacijenti istovremeno primali terapiju lekom Enbrel i anakinrom primećena je veća stopa 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). Tokom neutropenije, 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 nivoa 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

Neželjeni događaji kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom su uglavnom slični po učestalosti i vrsti onima koji su primećeni kod odraslih pacijenata. Razlike u odnosu na odrasle i druge specifične pojedinosti razmatrane su u sledećem odlomku.

Tipovi infekcija koji su se javljali tokom kliničkih studija kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 2 do 18 godina, uglavnom su bili blagi do umereni i odgovaraju onima koji se obično mogu videti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Prijavljeni teški neželjeni događaji uključuju: varicele sa znacima i simptomima aseptičnog meningitisa, koje su izlečene bez posledica (videti takođe odeljak 4.4),

apendicitis, gastroenteritis, depresija/poremećaj ličnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokama grupe A, dijabetes melitus tip I i infekcije mekih tkiva i postoperativnih rana.

U jednoj studiji kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritisom uzrasta od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) dece imalo je infekciju pri primeni leka Enbrel tokom tromesečne studije (deo I - otvorena studija), a učestalost i težina infekcija su bili slični kod 58 pacijenata koji su završili produženo lečenje tokom 12 meseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i procenat neželjenih događaja kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabeleženim prilikom ispitivanja leka Enbrel na odraslim pacijentima sa reumatoidnim artritisom i uglavnom su bili blagi. Neki neželjeni događaji ipak su češće prijavljivani kod 69 pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom lečenih tokom 3 meseca lekom Enbrel u poređenju sa 349 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Ovo uključuje: glavobolju (19% pacijenata, 1,7 događaj na pacijent-godinu), mučninu (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 artritisom (JIA), lečenih lekom Enbrel, uključujući veoma mali broj slučajeva koji su ukazivali na ponovno javljanje navedene neželjene reakcije nakon ponovne primene leka (videti odeljak 4.4).

Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom

U studiji koja je trajala 48 nedelja na 211 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 do 17 godina sa plak psorijazom, prijavljeni neželjeni događaji su bili slični 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 na pacijentima sa reumatoidnim artritisom nije primećena toksičnost koja ograničava dozu. Najviša ispitivana doza je bila intravenska udarna doza od 32 mg/m² koju su pratile supkutane doze od 16 mg/m² primenjene dva puta nedeljno. Jedan pacijent sa reumatoidnim artritisom je greškom sam sebi davao 62 mg leka Enbrel, supkutano dva puta nedeljno tokom 3 nedelje, bez pojave neželjenih dejstava. 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) 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 nivo 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 receptora na površini ćelije: receptori faktora nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNF receptora se prirodno nalaze vezani za membranu i u solubilnom obliku. Smatra se da solubilni TNF receptori regulišu biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru, sa biološkom aktivnošću zavisnom od unakrsnog vezivanja za TNF-receptore na površini ćelije. Dimerni solubilni receptori, kao što je etanercept, poseduju veći afinitet vezivanja TNF-a od monomernih receptora i smatraju se snažnijim kompetitivnim inhibitorima vezivanja TNF-a za svoje ćelijske receptore. Dodatno, upotreba Fc fragmenta imunoglobulina kao fuzionog elementa prilikom konstruisanja dimernog receptora utiče na duže poluvreme eliminacije iz seruma.

Mehanizam dejstva

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

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 jedne studije kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom.

Odrasli pacijenti sa reumatoidnim artritisom

Efikasnost leka Enbrel procenjavana je randomizovanom, dvostruko-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 (DMARD). Doze od 10 mg ili 25 mg leka Enbrel ili placebo su primenjivane supkutano dva puta nedeljno tokom 6 uzastopnih meseci. Rezultati ovog kontrolisanog ispitivanja izraženi su u procentima poboljšanja reumatoidnog artritisa koristeći se kriterijumom odgovora Američkog koledža za reumatologiju (eng. *American College of Rheumatology*, ACR).

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

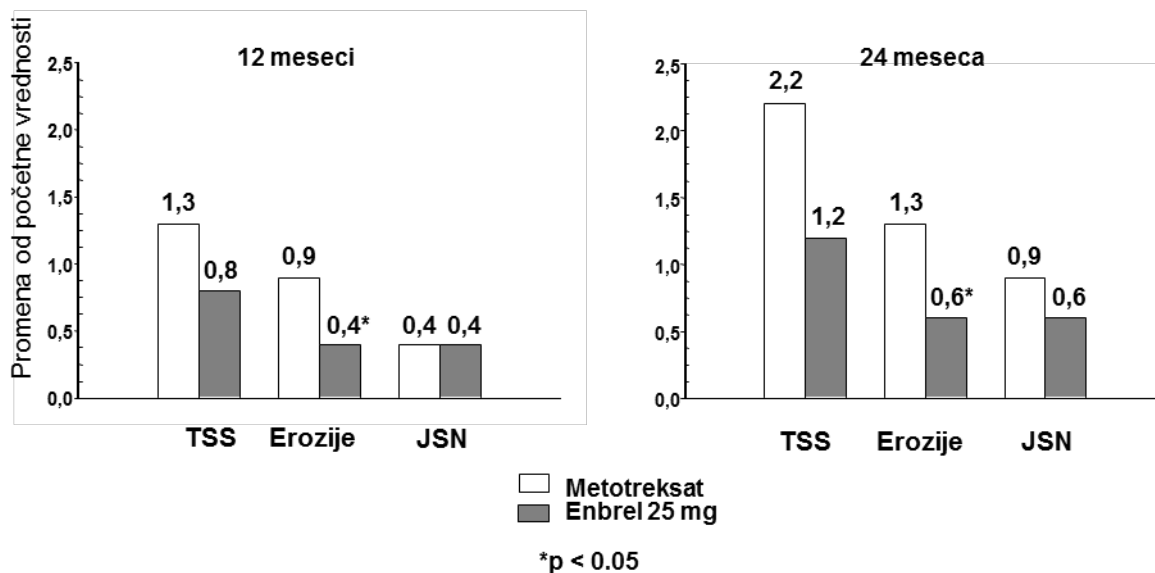
Približno 15% ispitanika koji su primali Enbrel dostiglo je odgovor ACR 70 u trećem, odnosno šestom mesecu u poređenju sa manje od 5% ispitanika koji su primali placebo. Među pacijentima koji su primali Enbrel, klinički odgovor je obično bio vidljiv unutar 1 do 2 nedelje od početka terapije i skoro uvek 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 popunjavan je upitnik za procenu zdravstvenog stanja (eng. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) koji uključuje procenu smanjene sposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, opšteg zdravstvenog stanja i stanja delova tela koji su zahvaćeni artritisom. Po svim tačkama HAQ, stanje pacijenata lečenih lekom Enbrel bilo je poboljšano u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi, mereno u 3. i 6. mesecu.

Nakon prestanka primene leka Enbrel, simptomi artritisa su se uglavnom vraćali unutar mesec dana. Rezultati otvorene studije su pokazali da je ponovna primena leka Enbrel nakon prekida terapije do 24 meseca rezultovala istom jačinom odgovora kao kod pacijenata koji su primali lek Enbrel bez prekida lečenja. Odgovor na kontinuiranu dugotrajnu terapiju je opažen i do 10 godina u otvorenim, produženim studijama primene leka Enbrel bez prekida. Efikasnost leka Enbrel je upoređivana sa metotreksatom u randomizovanoj, aktivno-kontrolisanoj studiji sa radiografskom procenom na slepo kao primarnim parametrom efikasnosti kod 632 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji prethodno nikada nisu lečeni metotreksatom. Doze od 10 mg ili 25 mg leka Enbrel su se primenjivale supkutano (sc) dva puta nedeljno tokom najduže 24 meseca. Tokom prvih 8 nedelja ispitivanja, doze metotreksata povećavale su se 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, bilo je slično kao i u prethodnim ispitivanjima i održalo se tokom 24 meseca. Na početku ispitivanja, pacijenti su imali 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 ove studije.

U ovoj studiji, strukturno oštećenje zglobova procenjeno je radiografski, a izraženo je kao promena ocene na Šarpovoj skali (eng. *Total Sharp Score*, TSS) i njenim komponentama, u skor za procenu erozije i skor za procenu smanjenja zglobnog prostora (eng. *Joint Space Narrowing*, JSN). Radiografija ruku/ručnih zglobova i stopala je rađena na početku studije i u 6., 12. i 24. mesecu. Doza leka Enbrel od 10 mg je bila znatno manje efikasna kod strukturnih oštećenja zglobova u odnosu na dozu od 25 mg. Doza leka Enbrel od 25 mg je bila značajno superiornija u odnosu na metotreksat u pogledu skora erozije u 12. i 24. mesecu. Razlike između 25 mg leka Enbrel i metotreksata u TSS i JSN vrednostima nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na sledećem dijagramu.

Radiografska progresija: poređenje leka Enbrel u odnosu na metotreksat kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom < od 3 godine trajanja



U drugoj, aktivno-kontrolisanoj, dvostruko-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 doze 20 mg) i kombinovanom istovremenom primenom leka Enbrel i metotreksata, na ukupno 682 odrasla pacijenta sa

aktivnim reumatoidnim artritismom u trajanju od 6 meseci do 20 godina (medijana 5 godina) kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na najmanje jedan antireumatik koji menja tok bolesti (DMARD), 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 poboljšanje skorova na lestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. nedelji 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 Enbrel monoterapiju i monoterapiju metotreksatom primećena je takođe i nakon 24. meseca.

Rezultati ispitivanja kliničke efikasnosti nakon 12 meseci: poređenje leka Enbrel prema metotreksatu i prema leku Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom sa dužinom trajanja bolesti od 6 meseci do 20 godina

Parametar efikasnosti	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori ^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 skor ^b	5,5	5,7	5,5
Skor u 52. nedelji ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Početna vrednost	1,7	1,7	1,8
52. nedelja	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

^a: Za pacijente koji nisu završili 12 meseci u studiji smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

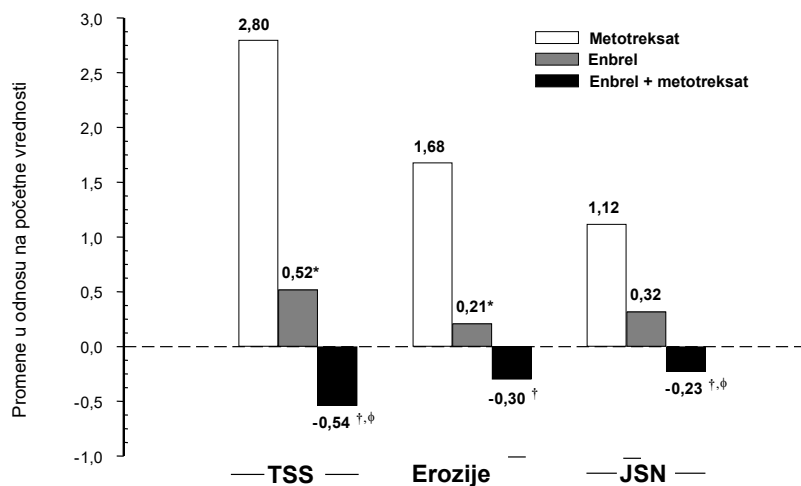
^b: Vrednosti za skorove za aktivnost bolesti (eng. *Disease Activity Score*, DAS) su srednje vrednosti.

^c: Remisija je definisana kao DAS < 1,6.

p-vrednosti za poređenje parova: [†] = p < 0,05 kod poređenja Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i ^ϕ = p < 0,05 kod poređenja Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Radiografska progresija nakon 12 meseci bila je značajno manja u grupi sa lekom Enbrel nego u grupi sa metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od bilo koje monoterapije u smislu usporavanja radiografske progresije (videti sledeći dijagram).

Radiografska progresija: poređenje leka Enbrel prema metotreksatu prema leku Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom sa dužinom trajanja bolesti od 6 meseci do 20 godina (rezultati nakon 12 meseci)



P-vrednosti za poređenje parova: * = $p < 0,05$ kod poređenja leka Enbrel u odnosu na metotreksat, † = $p < 0,05$ kod poređenja leka Enbrel + metotreksat u odnosu na metotreksat i ‡ = $p < 0,05$ kod poređenja leka Enbrel + metotreksat u odnosu na Enbrel.

Takođe je uočena značajna prednost za lek Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom u poređenju sa lekom Enbrel kao monoterapijom i sa metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 meseca. Isto tako, uočena je i značajna prednost Enbrel monoterapije u poređenju sa monoterapijom metotreksatom nakon 24 meseca.

U analizi u kojoj se smatralo 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 (promena TSS $\leq 0,5$) je bio veći u grupi koja je primala kombinaciju leka Enbrel i metotreksata u odnosu na grupe koje su primale samo Enbrel, odnosno samo metotreksat (62%, 50%, odnosno 36%, $p < 0,05$). Razlika između monoterapije lekom Enbrel i monoterapije metotreksatom je takođe bila statistički značajna ($p < 0,05$). Među pacijentima koji su završili kompletnu terapiju od 24 meseca u studiji, stopa pacijenata bez progresije iznosila je 78%, 70%, odnosno 61%.

Bezbednost i efikasnost doze od 50 mg leka Enbrel (dve supkutane injekcije od 25 mg) primenjene jednom nedeljno, procenjivana je tokom dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije 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 primalo je 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno. Profili bezbednosti i efikasnosti za dva režima lečenja lekom Enbrel su bili uporedivi u 8. nedelji u smislu njihovog dejstva na znake i simptome reumatoidnog artritisa; podaci u 16. nedelji nisu bili uporedivi (ne-inferiornost) između ova dva režima.

Odrasli pacijenti sa psorijaznim artritisom

Efikasnost leka Enbrel procenjivana je u randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji na 205 pacijenata obolelih od psorijaznog artritisa. Pacijenti su bili uzrasta od 18 do 70 godina, sa aktivnim psorijaznim artritisom (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednoj od sledećih formi: (1) zahvaćenost distalnog interfalangealnog prostora (DIP); (2) poliartikularni artritis (odsustvo reumatoidnih čvorića i prisustvo psorijaze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrični psorijazni artritis ili (5) ankiloza slična spondilitisu. Pacijenti takođe imaju psorijatične plakove čije su lezije ≥ 2 cm u prečniku. Pacijenti su prethodno lečeni sa NSAIL (86%), DMARD (80%) i kortikosteroidima (24%). Pacijenti koji su u tom trenutku bili 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 rezultata ispitivanja doze na pacijentima sa reumatoidnim artritisom) ili placebo primenjivani su 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 odgovori su predstavljeni kao procenat pacijenata koji su postigli odgovore ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i procenat sa poboljšanjem merenim kriterijumima PsARC (eng. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tabeli.

Odgovori pacijenata sa psorijaznim artritisom u placebo-kontrolisanom ispitivanju

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

^a: 25 mg leka Enbrel supkutano dva puta nedeljno

^b: p < 0,001, Enbrel u odnosu na placebo

^c: p < 0,01, Enbrel u odnosu na 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 terapije. Enbrel je bio značajno bolji od placeba po svim merenjima kojima se određivala aktivnost bolesti (p < 0,001), a odgovori su bili slični sa ili bez istovremene terapije metotreksatom. 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 lečeni lekom Enbrel skor indeksa smanjene sposobnosti je bio značajno poboljšan u svim kontrolnim tačkama, u odnosu na placebo (p < 0,001).

U studiji kod psorijaznog artritisa procenjivane su radiografske promene. Rendgenski snimci šaka i ručnih zglobova snimljeni su na početku i posle 6, 12 i 24 meseca. Izmenjeni TSS nakon 12 meseci prikazan je donjoj tabeli. U analizi u kojoj je smatrano da su svi pacijenti koji su iz bilo kog razloga prekinuli studiju imali progresiju bolesti, procenat pacijenata bez progresije (promena TSS ≤ 0,5) nakon 12 meseci bio je veći u grupi sa lekom Enbrel u odnosu na placebo grupu (73% naspram 47%, p ≤ 0,001). Uticaj leka Enbrel na radiografsku progresiju zadržan je kod pacijenata koji su produžili primenu leka tokom druge godine. Kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim oboljenjem zglobova primećerno je usporenje oštećenja perifernih zglobova.

Srednja (SG) godišnja promena ukupnog skora od početnog stanja na Šarpovoj lestvici

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 dvostruko-slepog perioda studije dovela je do poboljšanja fizičke funkcije, koje se nastavilo i tokom dugotrajne izloženosti u periodu do 2 godine.

Usled malog broja pacijenata sa psorijaznim artropatijama sličnim ankilozirajućem spondilitisu i *arthritis mutilans*-u 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. Dokazi o efikasnosti režima doziranja jednom nedeljno u navedenoj indikaciji bazira se na rezultatima studija kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

Odrasli pacijenti sa ankilozirajućim spondilitisom

Efikasnost leka Enbrel kod ankilozirajućeg spondilitisa procenjavana je tokom 3 randomizovane, dvostruko-slepe studije gde se poredila primena 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno i placebo. U studijama je bilo uključeno ukupno 401 pacijent, od kojih je 203 lečeno lekom Enbrel. Najveća od ovih studija (n=277) uključivala je pacijente od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozirajući spondilitis određen bodovanjem prema vizuelnoj analognoj skali (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; prosečno 10 pitanja u *Bath* funkcionalnom indeksu ankilozirajućeg spondilitisa (eng. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Pacijenti koji su primali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su da nastave da ih uzimaju u stabilnoj dozi. Pacijenti sa kompletnom ankilozom kičme nisu uključeni u studiju. Tokom 6 meseci, 138 pacijenata je primalo dva puta nedeljno supkutano ili Enbrel u dozi od 25 mg (na osnovu ispitivanja o određivanju doze kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom) ili placebo.

Primarna mera efikasnosti (ASAS 20) je bila $\geq 20\%$ poboljšanja u najmanje 3 od 4 parametra procene ankilozirajućeg spondilitisa (eng. *Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) (opšta procena pacijenta, bol u leđima, BASFI i inflamacija) i odsustvo pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori su imali iste kriterijume sa 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

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

Odgovori pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom u placebo kontrolisanoj studiji		
	Procenat pacijenata	
Odgovor na ankilozirajući spondilitis	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 u odnosu na placebo		
^b : p = 0,002, Enbrel u odnosu na placebo		

Među pacijentima sa ankilozirajućim spondilitisom koji su primali Enbrel, postignuti su klinički odgovori već u vreme prve posete (2. nedelja) i zadržani su tokom narednih 6 meseci terapije. Odgovori su bili slični kod pacijenata bez obzira na to da li su istovremeno primali prateću terapiju na početku.

Slični rezultati su postignuti i u dve manje studije na pacijentima sa ankilozirajućim spondilitisom.

U četvrtoj studiji procenjivana je bezbednost i efikasnost doze od 50 mg leka Enbrel (dva puta po 25 mg supkutana injekcija) primenjene jednom nedeljno u odnosu na doze od 25 mg leka Enbrel primenjene dva puta nedeljno, u dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji 356 pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom. Profili bezbednosti i efikasnosti primene 50 mg jednom nedeljno i 25 mg dva puta nedeljno su bili slični.

Odrasli pacijenti sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza

Efikasnost leka Enbrel kod pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza (eng. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpa) procenjena je u randomizovanoj, 12-nedeljnoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji. U studiji je procenjivano 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. Od pacijenata se takođe zahtevao neodgovarajući odgovor ili netolerancija na dva ili NSAIL. 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-slepeg 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.

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

Dvostruko-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 svaki parametar efikasnosti

** ASAS = kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa

*** BASDAI = *Bath-ov* indeks aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis

^a: p<0,001, ^b:<0,01, odnosno ^c:<0,05 između leka Enbrel i placeba

U 12. nedelji, primećeno je statistički značajno poboljšanje u skorovima Kanadskog istraživačkog konzorcijuma za spondiloarthritis (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) i 1,40 za kičmu (n=154).

Enbrel je pokazao statistički značajno veće poboljšanje od početka do 12. nedelje u poređenju sa placebo u većini procena u vezi sa kvalitetom života i fizičkim funkcionisanjem, uključujući BASFI, skor ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i skor 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 primena leka Enbrel kao što je opisano u odeljku 4.1. Pacijenti koji "nisu pokazali odgovor" u ciljnoj populaciji definisani su kao oni sa nedovoljnim odgovorom (PASI<50 ili PGA niži od dobrog), ili pogoršanjem bolesti za vreme terapije, a koji su primali adekvatne doze tokom dovoljno dugog perioda da bi se mogao proceniti odgovor kod svake od tri glavne raspoložive sistemske terapije.

U studijama, efikasnost leka Enbrel u odnosu na druge sistemske terapije kod pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom (koji su reagovali na druge sistemske terapije) nije procenjivana direktnim poređenjem leka Enbrel sa drugim sistemskim terapijama. Umesto toga, bezbednost i efikasnost leka Enbrel procenjivane su kroz četiri randomizovane, dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije. Primarna mera efikasnosti u sve četiri studije je bio procenat pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi koji su dostigli PASI (eng. *Psoriasis Area and Severity Index*) 75 (tj., najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak u 12. nedelji).

Studija 1 je bila studija II faze na pacijentima uzrasta ≥ 18 godina sa aktivnom, ali klinički stabilnom, plak psorijazom koja obuhvata $\geq 10\%$ telesne površine. 112 pacijenata je randomizovano 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 dodatak minimalnog PASI indeksa 10. Enbrel je primenjivan u dozama 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 dvostruko-sleporog perioda studije, pacijenti su primali placebo ili jednu od navedene tri doze leka Enbrel. Nakon 12 nedelja terapije, pacijenti iz placebo grupe su prelazili na 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (u takođe slepoj studiji); pacijenti iz grupa sa aktivnom terapijom su nastavili do 24. nedelje sa dozom na koju su od početka randomizovani.

Studija 3 je vršila procenu 583 pacijenta i imala je isti kriterijum za uključivanje kao i Studija 2. U ovoj studiji, pacijenti su primali dozu od 25 mg ili 50 mg leka Enbrel ili placebo dva puta nedeljno tokom 12 nedelja, a zatim su svi pacijenti u otvorenom delu studije primali 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno tokom dodatne 24. nedelje.

Studija 4 je vršila procenu 142 pacijenta i imala je slične kriterijume za uključivanje kao studije 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 u otvorenom delu studije 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 grupi koja je lečena lekom Enbrel dostiglo je PASI 75 u odnosu na 5% pacijenata u placebo grupi. Ključni rezultati studije 2, 3 i 4 prikazani su u sledećoj tabeli.

Odgovori pacijenata sa psorijazom u Studijama 2, 3 i 4

	Studija 2				Studija 3			Studija 4			
	Placebo	-----Enbrel			Placebo	Enbrel		Placebo	Enbrel		
		25 mg	50 mg			25mg	50mg		50mg	50mg	
		BIW	BIW			BIW	BIW		QW	QW	
	n= 166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n=46	n=96	n=90
Odgovor (%)	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 bez promena ili gotovo bez promena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64
--	---	-----	----	-----	----	---	-----	-----	---	-----	----

BIW = dva puta nedeljno

*p ≤ 0,0001 u poređenju sa placeboom

^a U 24. nedelji u Studijama 2 i 4 nisu rađena statistička poređenja sa placeboom jer je početna placebo grupa od 13. do 24. nedelje počela da prima Enbrel 25 mg BIW ili 50 mg jednom nedeljno.

^b Dermatološka statička globalna procena (eng. *Dermatologist Static Global Assessment*, DSGA). Bez promena ili gotovo bez promena je definisano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

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

U studiji 2 takođe je postojao period bez primene leka za vreme kojeg je pacijentima koji su u 24. nedelji dostigli poboljšanje PASI od najmanje 50%, primena leka obustavljena. Tokom perioda bez terapije, kod pacijenata je praćena pojava reaktivnog pogoršanja bolesti (eng. *rebound*) (PASI ≥ 150% u odnosu na početni), kao i vreme do relapsa bolesti (definisano kao gubitak od najmanje polovine poboljšanja postignutog od početnog stanja do 24. nedelje). Tokom perioda bez primene leka, simptomi psorijaze su se postepeno vraćali, sa medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 meseca. Nije primećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije, kao ni ozbiljni neželjeni događaji povezani sa psorijazom. Postoje izvesni dokazi koji idu u prilog ponovne primene leka Enbrel kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na terapiju.

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

U studiji 4, grupa koja je lečena lekom Enbrel je imala veći 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, odgovori u odnosu na efikasnost su nastavili da se poboljšavaju sa 71% pacijenata koji su postigli PASI 75 u 24. nedelji.

U dugotrajnim (do 34 meseca) otvorenim studijama u kojima je Enbrel primenjivan bez prekida, klinički odgovori su se održali, a bezbednost je bila uporediva sa studijama kraćeg trajanja.

Analiza podataka iz kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu karakteristiku bolesti sa početka studije koja bi pomogla kliničarima da odaberu najbolji režim doziranja (intermitentni ili kontinuirani). U skladu sa tim, odabir intermitentne ili kontinuirane terapije treba da bude zasnovan na proceni lekara i individualnih potreba pacijenta.

Antitela na lek Enbrel

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

Kod ispitanika lečenih odobrenim dozama etanercepta u kliničkim studijama u trajanju do 12 meseci, ukupne stope razvoja anti-etanercept antitela su bile približno 6% kod ispitanika sa reumatoidnim artritismom, 7,5% kod ispitanika sa psorijaznim artritismom, 2% kod ispitanika sa ankilozirajućim spondilitisom, 7% kod ispitanika sa psorijazom, 9,7% ispitanika sa pedijatrijskom psorijazom i 4,8% kod ispitanika sa juvenilnim idiopatskim artritismom.

Kao što je očekivano, procenat ispitanika koji su razvili antitela na etanercept u dugotrajnim studijama (u trajanju do 3,5 godine) se povećava tokom vremena. Ipak, zbog njihovih 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 procenjivana u dvodelnoj studiji kod 69-oro dece sa poliartikularnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa koji su imali različite tipove početka juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemski početak). U studiju su bili uključeni pacijenti uzrasta od 4 do 17 godina sa umerenim do teškim aktivnim poliartikularnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa refraktornim na metotreksat ili koji nisu reagovali na metotreksat; pacijentima je zadržana stabilna pojedinačna doza nesteroidnog anti-inflamatornog leka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/dan ili maksimalno 10 mg). U delu 1, svi pacijenti su primali 0,4 mg/kg (maksimalno 25 mg po 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 ACR 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, koji uključuju broj aktivnih zglobova, ograničenje pokretljivosti, opšta procena stanja od strane lekara i 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 odgovora i oni su ušli u deo 2 studije. 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 (77%) pacijenata koji su primali placebo ($p=0,007$). Od početka dela 2, medijana vremena nastanka pogoršanja je bila ≥ 116 dana za pacijente koji su primali Enbrel i 28 dana za pacijente koji su primali placebo. Od svih pacijenata kod kojih je 90-og dana primećen klinički odgovor i koji su prešli u drugi deo studije, kod nekih koji su ostali na terapiji lekom Enbrel 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 (uzrasta 4 godine u vreme uključivanja u studiju), nastavili su da primaju lek Enbrel sve do 10 godina. 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 od 2 do 18 godina sa juvenilnim idiopatskim artritismom, od kojih je 39 bilo uzrasta od 2 do 3 godine starosti. Sveobuhvatno, pojava infekcija je češće prijavljena kod pacijenata lečenih etanerceptom u poređenju sa metotreksatom kao monoterapijom (3,8 % prema 2 %), a infekcije povezane sa upotrebom etanercepta su bile teže prirode.

U drugoj, otvorenoj jednosmernoj studiji, 60 pacijenata sa proširenim oligoartritismom (15 pacijenata uzrasta od 2 do 4 godine, 23 pacijenta uzrasta od 5 do 11 godina i 22 pacijenta uzrasta od 12 do 17 godina), 38 pacijenata sa artritismom povezanim sa entezitisom (uzrasta od 12 do 17 godina) i 29 pacijenata sa psorijaznim artritismom (uzrasta od 12 do 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 parametrima efikasnosti kao što su broj bolnih zglobova, kao i ukupna procena lekara. Bezbednosni profil je bio konzistentan sa saznanjima iz drugih studija juvenilnog idiopatskog artritisa.

Nisu vršene studije kod pacijanata sa juvenilnim idiopatskim artritismom kako bi se procenila efikasnost prilikom nastavka terapije lekom Enbrel kod pacijenata koji nisu odgovorili na inicijalnu terapiju lekom Enbrel u toku prva tri meseca. Dodatno, nisu sprovedene studije koje bi procenile dejstva 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, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 211 pedijatrijskih pacijenata od 4 do 17 godina sa umerenim do teškim oblikom plak psorijaze (definisano 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 pri primeni topikalne terapije.

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

Skraćenica: sPGA statička opšta procena lekara (eng. *static Physician Global Assessment*)

^a $p < 0,0001$ u poređenju sa placebom

Nakon 12-nedeljnog dvostruko-slepeg perioda lečenja, 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 u grupu sa lekom Enbrel. Primenom kontinuirane terapije, odgovori su održani i do 48 nedelja.

Dugotrajna bezbednost i efikasnost leka Enbrel pri dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom nedeljno, procenjivana je u jednoj otvorenoj produženoj studiji na 181. pedijatrijskom pacijentu sa plak psorijazom u trajanju do 2 godine posle 48-nedeljne studije koja je opisana iznad. Dugotrajno iskustvo sa lekom Enbrel je uopšteno bilo uporedivo sa originalnom studijom koja je trajala 48 nedelja i nije otkrilo nijedan novi bezbednosni zaključak.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Etanercept se sporo resorbuje sa mesta gde je data supkutana injekcija, dostižući maksimalnu koncentraciju oko 48 časova nakon primene pojedinačne doze. Apsolutna bioraspoloživost je 76%. Sa doziranjem od dva puta nedeljno, pretpostavlja se da su koncentracije u stanju ravnoteže (eng. *steady state*) oko dva puta više od koncentracija uočenih posle pojedinačnih doza. Nakon pojedinačne supkutane doze od 25 mg leka Enbrel, srednja vrednost maksimalne serumske koncentracije uočena kod zdravih dobrovoljaca je iznosila $1,65 \pm 0,66$ mikrogram/mL, a površina ispod krive (PIK) je bila $235 \pm 96,6$ 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) u odnosu na 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (n=16) bile su: C_{max} 2,4 mg/L u odnosu na 2,6 mg/L, C_{min} 1,2 mg/L u odnosu na 1,4 mg/L, a vrednosti delimičnog PIK-a 297 mgh/L u odnosu na 316 mgh/L. U otvorenoj, unakrsnoj studiji sa dva režima doziranja, gde je primenjena pojedinačna doza leka na zdravim dobrovoljcima, pronađeno je da je etanercept

primenjen u vidu pojedinačne 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 mikrogram•h/mL u poređenju sa 474 mikrogram•h/mL kod pacijenata lečenih sa 25 mg leka Enbrel dva puta nedeljno (N = 148).

Distribucija

Za opis odnosa vremenske zavisnosti u odnosu na koncentraciju etanercepta neophodna je bieksponecijalna kriva. 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 artritismom, a nešto niži od 0,11 L/h kod zdravih dobrovoljaca. Dodatno, farmakokinetika leka Enbrel veoma je slična kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitisom i plak psorijazom.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila formalno procenjavana, ali nije bilo očigledne saturacije klirensa u opsegu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako se nakon primene radioizotopom označenog etanercepta kod pacijenata i dobrovoljaca, pojavila eliminacija radioaktivnosti u urinu, povećane koncentracije etanercepta nisu primećene kod pacijenata sa akutnom insuficijencijom bubrega. Prisustvo oštećenja funkcije bubrega ne treba da zahteva promene u doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Povećanje koncentracija etanercepta nije primećeno kod pacijenata sa akutnom insuficijencijom jetre. Prisustvo oštećenja funkcije jetre ne treba da zahteva promene u doziranju.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom

Tokom studije sa lekom Enbrel u indikaciji poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, 69 pacijenata (uzrasta 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 onih zabeleženih kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Najmlađe dete (uzrasta 4 godine) je imalo smanjeni klirens (povećan klirens kada je normalizovan prema telesnoj masi) u poređenju sa starijom decom (uzrasta od 12 godina) i odraslima. Simulacijom doziranja zaključeno je da će starija deca (uzrasta od 10 do 17 godina) imati nivo leka u serumu slične nivoima kod odraslih, dok će kod mlađe dece nivoi biti znatno niži.

Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom

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

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U toksikološkim studijama leka Enbrel nije zapažena toksičnost koja ograničava dozu, niti toksični efekti na ciljnom organu. Na osnovu podataka *in vitro* i *in vivo* studija smatra se da Enbrel nije genotoksičan. Studije karcinogenosti i standardne procene fertiliteta i postnatalne toksičnosti nisu rađene sa lekom Enbrel, 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 pojedinačne doze od 1000 mg/kg. Kod *Macaca cynomolgus* majmuna, Enbrel nije izazivao dozno-ograničavajuću toksičnost, niti toksične efekte na ciljnom organu nakon supkutane primene dva puta nedeljno tokom 4 ili 26 uzastopnih nedelja u dozi (15 mg/kg) koja je rezultovala PIK maksimalnim koncentracijama leka u serumu koje su bile više nego 27 puta veće od onih izmerenih kod ljudi pri preporučenoj dozi od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak

manitol (E421),
saharoza,
trometamol

Rastvarač

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: četiri (4) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Potvrđena je hemijska i fizička *in-use* stabilnost rastvora tokom 6 časova ukoliko se čuva na temperaturi do 25°C nakon rekonstitucije. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani proizvod se mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebalo da je vreme čuvanja duže od 6 časova na temperaturi do 25 °C, osim u slučaju ako je rastvaranje obavljeno pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Način čuvanja pre prvog otvaranja:

čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Enbrel se može čuvati jednokratno na temperaturama do 25 °C, najduže 4 nedelje; posle čega se ne sme ponovo vratiti u frižider. Enbrel bi trebalo odbaciti ako se ne iskoristi u roku od 4 nedelje nakon što je izvađen iz frižidera.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (tip I) sa praškom koja na sebi ima sivi čep od butil gume, sa aluminijumskim zatvaračem i *flip-off* poklopcem i napunjeni injekcioni špric (staklo tipa I) sa rastvaračem.

Intermedijerno pakovanje je blister u okviru koga se nalazi: bočica sa praškom, napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, adapter za bočicu, sterilna igla i 2 alkoholna tupfera.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa gorenavedenim komponentama i Uputstvo za lek.

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

Enbrel se rekonstituiše sa 1 mL vode za injekcije pre upotrebe, i primenjuje se u vidu supkutane injekcije. Enbrel ne sadrži antibakterijske konzervanse i stoga rastvori pripremljeni sa vodom za injekcije treba da se primene što je pre moguće, a najkasnije u roku od 6 sati nakon rekonstitucije. Rastvor mora biti bistar, bezbojan do bledo žuto ili bledo braon obojen, bez prisustva komadića, ljuspica ili vidljivih čestica. Malo bele pene može da ostane u bočici – to je normalno. Ne koristiti Enbrel ukoliko sav prašak nije rastvoren u roku od 10 minuta. Ako je to slučaj, ponoviti postupak sa drugom bočicom.

Detaljan opis postupka pripreme i primene rekonstituisanog leka Enbrel u bočici dat je u Uputstvu za lek, u odeljku 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. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 284/2005/12
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03264-15-001

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

Datum prve dozvole: 15.08.2005.
Datum poslednje obnove dozvole: 14.06.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.